Aus dem Zentralinstitut
für Anaesthesiologie und Transfusionswesen
der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. R. Schorer

Untersuchungen zur Sauerstoffversorgung nach isovolämischer Hämodilution mit stromafreien, pyridoxalierten und polymerisierten Hämoglobinlösungen an Ratten

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
ULRICH SCHNAPPER
aus Stuttgart

1983

UNIV.
LEIDEN
NED.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543903_0084

Aus dem Zentralinstitut
für Anaesthesiologie und Transfusionswesen
der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. R. Schorer

Untersuchungen zur Sauerstoffversorgung nach isovolämischer Hämodilution mit stromafreien, pyridoxalierten und polymerisierten Hämoglobinlösungen an Ratten

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
ULRICH SCHNAPPER
aus Stuttgart

1983

Dekan: Professor Dr. D. Plester
1. Berichterstatter: Professor Dr. H. Junger
2. Berichterstatter: Professor Dr. W. Heller

Druck: Zeeb-Druck, Tübingen 7 (Hagelloch)

- Lynn gewidmet -

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1.1. Einleitung und Problemstellung	1
1.2. Literaturübersicht	5
2. Material und Methodik	10
2.1. Charakterisierung der verwendeten Hämoglobinlösungen	10
2.2. Kontrollösungen	12
2.3. Versuchstiere	13
2.4. Versuchsreihen	13
2.5. Operationstechnik und Versuchsablauf	15
2.6. Apparaturen und Bestimmungsmethoden	18
2.7. Berechnungen	19
2.8. Statistische Auswertung	21
3. Ergebnisse	22
3.1. Erste Versuchsreihe: Limitierte Hämodilution	22
3.1.1. Hämodilution	22
3.1.2. Sauerstoffträger	23
3.1.3. Blutgasanalyse	25
3.1.4. Sauerstoffabgabe	30
3.1.5. Lactat	34
3.2. Zweite Versuchsreihe: Extreme Hämodilution	35
3.2.1. Hämodilution	35
3.2.2. Überlebenszeit	36
3.2.3. Blutgasanalyse	38
3.2.4. Sauerstoffträger	39
3.2.5. Sauerstoffbindungskapazität	40
3.2.6. Sauerstoffabgabe	42
4. Diskussion der Methodik	47
5. Diskussion der Ergebnisse	54
6. Zusammenfassung	70
7. Anhang	72
8. Literaturverzeichnis	87

1.1. Einleitung

Die Geschichte des Transfusionswesens begann mit einem Eklat, als Papst Innozenz VIII. im 15. Jahrhundert Blut dreier Jünglinge erhielt. Alle vier starben, der Arzt suchte sein Heil in der Flucht (CLENDENING 1933). Erst nachdem Karl LANDSTEINER 1901 die Blutgruppen entdeckt hatte, konnten die ersten erfolgreichen Bluttransfusionen durchgeführt werden. Doch bis zum heutigen Tage bleiben bei der Transfusion von Blutkonserven noch ungelöste Probleme: Wegen der Vielzahl der Blutgruppen und Untergruppen sowie der kurzen Haltbarkeit der Blutkonserven ist eine umfangreiche und aufwenige Lagerhaltung notwendig. Eine Studie des National Heart and Lung Institute zeigte, daß fast 30% der 10 Millionen Blutkonserven, die 1971 in den USA gesammelt wurden, nicht benutzt werden konnten (US Dept. of Health 1972). Trotzdem kann nicht sichergestellt werden, daß Blut sämtlicher Gruppen zu jeder Zeit in ausreichender Menge am Einsatzort zur Verfügung steht. Zu denken ist hier besonders an die Versorgung entfernt liegender Gebiete sowie an den plötzlichen hohen Bedarf an Blutkonserven bei Massenunfällen oder in Katastrophengebieten. Häufig kommt die rettende Transfusion bei starken Blutungen auch deshalb zu spät, weil durch langwierige Blutgruppenbestimmungen und Kreuzproben kostbare Zeit verloren geht.

Noch immer kann eine Übertragung von Krankheitserregern nicht ausgeschlossen werden. Trotz aller Screeningmethoden muß bei 5-10% der Bluttransfusionen mit einer Hepatitis gerechnet werden (PETER et al. 1975). Weitere Gefahren gehen von hämolytischen Transfusionszwischenfällen, allergischen Reaktionen, Kreislaufüberlastung, Citratintoxikationen und Gerinnungsstörungen aus. Eine Bluttransfusion führt zudem nicht zu einer im hämorrhagischen Schock erwünschten Verbesserung der Mikrozirkulation.

Aus diesen Gründen wurde schon seit langem nach Blutersatzmitteln gesucht und Präparate wie Plasma, Humanalbumin, Dextrane, Gelatine und Hydroxyäthylstärke mit Erfolg eingesetzt (MILLER 1978). Sie entfalten ihre Wirkung dadurch, daß sie das Blutvolumen wiederherstellen, die Viskosität und den peripheren Widerstand senken und hiermit zu einem erhöhten Herzzeitvolumen und einer verbesserten Mikrozirkulation führen. Da sie aber keinen Sauerstoff transportieren können, bleibt ihr Einsatz begrenzt, und häufig ist eine Anschlußtherapie mit Blutkonserven unumgänglich.

Besonderes Interesse galt daher der Entwicklung neuer Volumenersatzmittel, die zum Sauerstofftransport befähigt sind. Im einzelnen handelt es sich um folgende Substanzen:

- Synthetische Hämopolymere
- Fluorcarbonemulsionen
- Stromafreie Hämoglobinlösungen

Die Erforschung der synthetischen Hämopolymere steckt noch in den Anfängen. Sie können Sauerstoff mehrmals reversibel anlagern, bis schließlich ein Häminkomplex entsteht (BAYER et al. 1977).

Mit Fluorcarbonemulsionen konnten Ratten, deren Blut vollständig ausgetauscht worden war, langfristig überleben. Wegen der geringen Sauerstofflöslichkeit bei Atmosphärendruck mußten die Tiere jedoch einige Tage lang nahezu reinen Sauerstoff atmen. Ungeklärt bleibt auch der Ausscheidungsmodus und der Verbleib der Fluorcarbone. Möglicherweise werden sie lebenslang im Organismus gespeichert. Aus diesem Grunde müssen erst noch Ergebnisse von Langzeittoxizitätsversuchen abgewartet werden (BEISANG et al. 1970, GEYER 1970,73,75, MODELL et al. 1970, SLOVITER et al. 1970).

Am vielversprechendsten scheint zur Zeit der Einsatz von stromafreien Hämoglobinlösungen zu sein. Sie werden aus Erythrozyten abgelaufener Blutkonserven hergestellt und verbinden die günstigen rheologischen Eigenschaften kolloidaler Volumenersatzmittel mit der Fähigkeit, Sauerstoff zu transportieren. Sie können unabhängig von der Blutgruppe ohne Kreuzprobe sofort infundiert werden, sind hepatitissicher und je nach Herstellungsweise bis zu 6 Monaten bei Zimmertemperatur haltbar (DE VENUTO et al. 1979a).

Hämoglobinlösungen bieten sich somit in erster Linie zur Initialversorgung bei schwerem hämorrhagischem Schock an. Als weitere Indikationsgebiete erscheinen die präoperative Hämodilution zur Vermeidung von Bluttransfusionen bei größeren intraoperativen Blutverlusten aussichtsreich sowie die Perfusion von Organen, die zur Transplantation anstehen.

Einfache stromafreie Hämoglobinlösungen, mit denen bisher die meisten Untersuchungen durchgeführt wurden, weisen jedoch eine hohe Sauerstoffaffinität und eine zu kurze intravasale Verweildauer auf. In den letzten Jahren entwickelte BONHARD jedoch eine stromafreie Hämoglobinlösung, deren intravasale Halbwertzeit durch Vernetzung mehrerer Hämoglobinmoleküle zu höherpolymeren Hämoglobinkomplexen verlängert und deren Sauerstoffaffinität durch Anlagerung von Pyridoxalphosphat herabgesetzt werden konnte.

Ziel der vorliegenden Arbeit im Rahmen einer Verträglichkeitsuntersuchung an Wistarratten war es, die Sauerstoffversorgung des Gesamtorganismus unter der Bedingung einer isovolämischen Hämodilution mit vier unterschiedlichen Präparationen von stromafreien pyridoxalierten und polymerisierten Hämoglobinlösungen im Vergleich zu einer

Oxypolygelatinelösung und einer Vollelektrolytlösung zu untersuchen.

1.2. Literaturübersicht

Bereits seit mehr als 100 Jahren wird erwogen, Hämoglobin als Blutersatzmittel anzuwenden. Über die ersten Untersuchungen mit hämolysiertem Blut bzw. Hämoglobinlösungen zwischen 1859 und 1937 vermittelt die Arbeit von AMBERSON (1937) einen guten Überblick.

Nach Injektion von Erythrozytenhämolysaten wurden typische Symptome beobachtet wie Schmerzen in der Lendengegend, Unruhe, Fieber, Schüttelfrost, Erhöhung der Atemfrequenz, Dyspnoe oder auch Atemstillstand und Krampfanfälle. Es stellte sich eine Oligo–Anurie ein mit Erhöhung der harnpflichtigen Substanzen. Bei der histopathologischen Untersuchung konnten Zeichen einer schweren Nierenschädigung nachgewiesen werden.

1914 gelang BARRAT und YORKE der entscheidende Nachweis, daß nicht das Hämoglobin an sich, sondern vielmehr die Stromabestandteile diese Symptome verursachten. In ihrem Experiment verabreichten sie einer Gruppe von Kaninchen Erythrozytenhämolysat, einer zweiten zellfreien Überstand und einer dritten Gruppe in Kochsalz aufgeschwemmten Bodensatz eines zentrifugierten Erythrozytenhämolysats. Während die Tiere, die "stroma-freien" Überstand erhalten hatten, keine wesentlichen Störungen aufwiesen, starben die Tiere der beiden anderen Gruppen kurz nach der Injektion unter den oben beschriebenen Symptomen. Bei der histologischen Untersuchung fielen zum einen intravasale Fibringerinsel, zum anderen flüssiges nicht koagulierfähiges Blut auf; beides typische Zeichen einer Hyperkoagulabilität mit disseminierter intravasaler Gerinnung und nachfolgender Verbrauchskoagulopathie.

In den folgenden Jahren wurden zahlreiche Versuche mit unterschiedlichen Präparationen von "stromafreien" Hämoglobinlösungen sowohl am Tier als auch am Menschen unternommen (AMBERSON et al. 1934, 49, HAMILTON et al. 1947, 48, PHILLIPS et al. 1951, RABINER 1975). In allen diesen Versuchen wurden zumindest vorübergehende Funktionsstörungen der Nieren und bei der histopathologischen Untersuchung zum Teil erhebliche Veränderungen im Nierenparenchym festgestellt. Mit den bisherigen Verfahren war eine ausreichende Reinheit der Hämoglobinlösungen nicht zu erzielen. Sie enthielten immer noch 5-10% der ursprünglichen Stromabestandteile (SAVITSKY et al. 1978).

Erst 1967 gelangen RABINER et al. der Durchbruch, als sie durch Ultrazentrifugation und Filtration eine Hämoglobinlösung herstellen konnten, die fast frei von Stromabestandteilen war und keine Nierenschäden hervorrief (RABINER et al. 1967, 70). Im weiteren Verlauf entwickelten auch andere Forscher mit ähnlichen oder modifizierten Verfahren stromafreie Hämoglobinlösungen (BONHARD 1972, 73, 75, 76, BROWDIE et al. 1975, MOSS et al. 1973, PESKIN et al 1969, SAVITSKY et al 1978). Jedoch konnte mit diesen Methoden nicht ausgeschlossen werden, daß sich zumindest noch Spuren löslicher Stromalipide und Phospholipide in der Lösung befanden. SAVITSKY et al. (1978) fanden in gewissen Präparationen noch 1,2% der ursprünglichen Stromalipide und MOSS et al. (1973) konnten eine Beeinträchtigung der Blutgerinnung nachweisen. Auch Blutgruppenteste reagierten positiv (DE VENUTO et al. 1977b 1979b). Bei einer Hämoglobinlösung hingegen, die über einen Kristallisationsprozeß hergestellt war, konnten keinerlei Stromaanteile mehr nachgewiesen werden. Alle Blutgruppen- und Gerinnungsteste fielen negativ aus (DE VENUTO 1977b).

In einer Fülle von Experimenten wurden stromafreie Hämoglobinlösungen auf ihre Tauglichkeit als Sauerstoff transportierendes Volumenersatzmittel untersucht. Die onkotische Aktivität entspricht etwa derjenigen des Albumins, sodaß beide ähnliche Plasmaexpandereigenschaften besitzen (AMBERSON et al. 1934, DE VENUTO et al. 1978, 1979b, PABST 1977, UNSELD 1973). Durch Senken der Viskosität und Verbesserung der rheologischen Eigenschaften im Bereich der Mikrozirkulation sind sie herkömmlichen kolloidalen Volumenersatzmitteln mindestens ebenbürtig und einer Erythrozytensuspension überlegen (COKELET et al. 1968, MESSMER et al. 1976, SUNDER-PLASSMANN et al. 1975, USAMI et al. 1971, VIGNERON et al. 1976, RABINER 1975). Hämoglobinlösungen enthalten keine Blutgruppenmerkmale und wirken nur sehr wenig antigen, sodaß sie ohne Kreuzprobe infundiert werden können (COCHIN et al. 1972, DE VENUTO et al. 1977b, 1979b). Ein weiterer Vorteil gegenüber Blutkonserven besteht darin, daß sie hepatitissicher (BONHARD 1976b, MESSMER et al. 1976) und lange haltbar sind. Je nach Herstellungsart beträgt die Lagerfähigkeit mindestens 3 Monate bei 4° C für die konventionell mittels Ultrazentrifugation gewonnenen Lösungen (JUNG 1973) bzw. mindestens 12 Monate bei 4° C bei Herstellung mittels Kristallisation (DE VENUTO 1978). Wird diese Lösung lyophilisiert, so bleibt sie sogar während einer Lagerung bei Raumtemperatur mindestens 7 Monate voll wirksam (DE VENUTO et al. 1979a).

Trotzdem sind diese einfachen stromafreien Hämoglobinlösungen als vollwertiger Blutersatz ungeeignet, da sie infolge ihrer kurzen intravasalen Halbwertzeit von etwa 2 Stunden keine langfristige Volumenwirkung zeigen (BIRNDORF et al. 1970, BONHARD 1976a, DE VENUTO et al. 1977a, FÖRSTER et al. 1977, JESCH et al. 1975, MESSMER et al. 1976, RABINER et al. 1967, SCHNEIDER et al. 1976, SUNDER-PLASSMANN et al. 1973 abc, und 1975, UNSELD 1973).

Außerdem weisen sie eine so hohe Sauerstoffaffinität auf, daß sie erst dann Sauerstoff abgeben, wenn das Erythrozytenhämoglobin schon zu 50% entsättigt ist (DE VENUTO et al. 1979b, ENDRICH et al. 1974, KAPLAN et al. 1975, MESSMER et al. 1976, 77, 78).

Die intravasale Verweildauer suchte man durch eine Molekülvergrößerung zu verlängern, indem entweder mehrere Hämoglobinmoleküle zu Oligo- und Polymeren vernetzt wurden (MOK et al. 1975, BONHARD 1976a) oder indem Hämoglobin mit Albumin, Oxypolygelatine oder Dextran gekoppelt wurde (BLUMENSTEIN et al. 1978, TAM et al. 1978, SUNDER-PLASSMANN et al. 1975). In Tierexperimenten konnte mit diesen Lösungen eine Verlängerung der Halbwertzeit auf 13 Stunden bei polymerisierten Hämoglobinlösungen (FÖRSTER et al. 1977, MOK et al. 1975, SCHNEIDER et al. 1976) bzw. auf etwa 45 Stunden bei Dextran-Hämoglobin erzielt werden (TAM et al. 1978). Allerdings büßte das Hämoglobin durch die Vernetzung seine Fähigkeit zur kooperativen Anlagerung von Sauerstoff ein. Zudem stieg die Sauerstoffaffinität so stark an, daß eine Sauerstoff-abgabe bei physiologischen Sauerstoffdrücken von diesen Lösungen nicht mehr zu erwarten ist. (HOROWITZ et al. 1978). Einen anderen Weg schlugen DJORDJEVICH et al. (1977) ein, indem sie Hämoglobin in künstliche Lipid-membranen einkapselten und somit ein rasches Ausscheiden verhinderten.

Von BENESCH et al. wurden 1968 zum ersten Mal die Möglichkeit beschrieben, die Sauerstoffaffinität durch Zugabe von 2,3 Diphosphoglycerat zu verringern. Auch BONHARD (1973) erreichte durch Anreicherung der Hämoglobinlösung mit 2,3 DPG eine Rechtsverlagerung der Dissoziationskurve und eine Erhöhung des Sauerstoffhalb-sättigungsdruckes (P_{50}) auf 20-24 mm Hg. Im Tierexperiment wurde das 2,3 DPG jedoch innerhalb weniger Minuten aus-

geschieden, sodaß der P_{50} nach 15 Minuten auf 15 mm Hg gesunken war (BONHARD 1976a). Eine noch deutlichere Verringerung der Sauerstoffaffinität erzielte BENESCH et al. (1969/71) durch irreversible kovalente Bindung von Pyridoxalphosphat (PP) an Hämoglobin. BONHARD (1976a) und GREENBURG et al. (1977) entwickelten pyridoxalierte Hämoglobinlösungen, deren P_{50} bei 24-32 mm Hg lag und somit theoretisch die Sauerstoffabgabebereitschaft der Erythrozyten übertrafen. Das in Lipidmembranen verkapselte Hämoglobin weist eine normale Sauerstoff-dissoziationskurve mit einem P_{50} von etwa 25 mm Hg auf (DJORDJEVICH et al. 1977).

1980 führten LENZ et al. Versuche an Zwergschweinen mit einer von BONHARD neu entwickelten stromafreien Hämoglobinlösung durch, bei der pyridoxaliertes Hämoglobin zu etwa 90% in polymerisierter Form vorlag.

2. Material und Methodik

2.1. Charakterisierung der verwendeten Hämoglobinlösungen

Für die Versuche wurden verschiedene stromafreie Hämoglobinpräparationen verwandt, deren Hämoglobinmoleküle nach einem von BONHARD entwickelten Verfahren+ mit Pyridoxalphosphat verbunden und dann über Dialdehyde chemisch miteinander zu einer Reihe niederpolymerer Hämoglobineinheiten vernetzt worden waren (sf $(Hb\text{-}PP)_n$). Sie unterschieden sich hauptsächlich im Anteil des freien unvernetzten Hämoglobins und im Vernetzungsgrad (Abb. 1), daneben aber auch im Hämoglobin- und Methämoglobingehalt und im kolloidosmotischen Druck (Tab. 1).

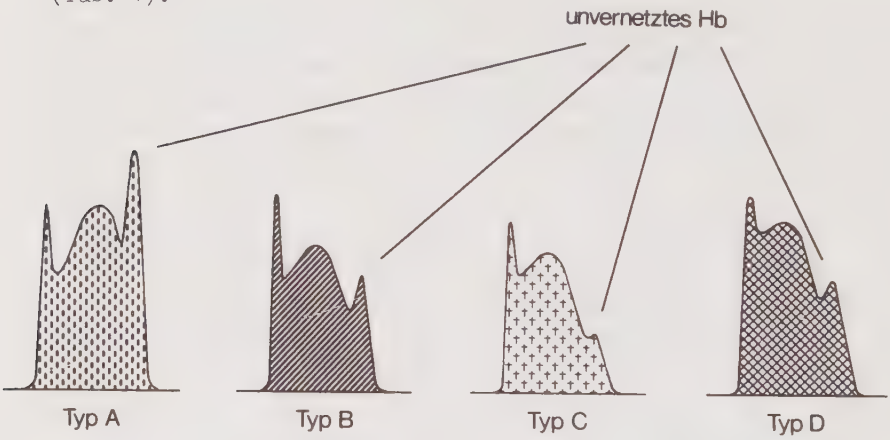

Abb. 1 Zephadex-Gelchomatogramme zur Darstellung der Molekulargewichtsverteilung der Hb-Lösungen vom Typ A-D. Das Maximum rechts stellt den Anteil unvernetzten freien Hämoglobins dar. In der mittleren Fraktion befinden sich die oligo- und nieder polymeren-, links die hochvernetzten polymeren Hämoglobinanteile.

\+ Die Hämoglobinlösungen wurden von der Firma Biotest Frankfurt/Main hergestellt.

Folgende Lösungen kamen zur Anwendung:

Chargennummer

790220 = Typ A (Oligomere mit hohem unvernetztem Anteil)
790222 = Typ B (Höher vernetzt und Verminderung des unvernetzten Anteils)
790228 = Typ C (Starke Verminderung des unvernetzten Anteils, niedrige Hb-Konzentration)
790320 = Typ D (entspricht Typ C, jedoch höhere Hb-Konzentration)

Hb-Lösung	790220	790222	790228	790320
Ges.-Hb	9,1	8,7	6,4	8,0
rel.% MetHb	17	14	15	10
onkot. Druck (Torr)	13	10	5	?
Glukose (g/1)	21	21	22	22
HCO_3^- (mmol/1)	25	25	25	25
P_H	7,5	7,5	7,5	7,5
Na^+ (mmol/1)	145	149	146	150
K^+ (mmol/1)	4,2	3,2	4,2	4,1
Ca^{2+} (mmol/1)	1,5	1,4	1,8	1,8
Mg^{2+} (mmol/1)	1	1	1	1
Cl^- (mmol/1)	117	126	116	131

Tabelle 1: Zusammensetzung der verwendeten Hämoglobinlösungen

Die Sauerstoffdissoziationskurve der Lösung vom Typ A (Abb. 2) weist mit einem P_{50} von 18,5 mm Hg eine gegenüber Ratten- (P_{50} = 35,5 mm Hg) und Menschenblut (P_{50} = 26,6 mm Hg) deutliche Linksverschiebung auf. Der typische sigmoide Verlauf als Ausdruck einer kooperativen Anlagerung von Sauerstoff ist weitgehend aufgehoben, wodurch sich ein Hill-Koeffizient von nur 1,7 ergibt. (Die Dissoziationskurve wurde mit einem Häm-o-scan der Firma Aminco aufgenommen

und ebenso wie die Werte für P_{50} und des Hill-Koeffizienten von Frau RITTER (Diss. in Vorbereitung) freundlicherweise zur Verfügung gestellt). Sämtliche Lösungen wiesen einen Sauerstoffpartialdruck von über 150 mm Hg auf und waren demnach mit O_2 gesättigt.

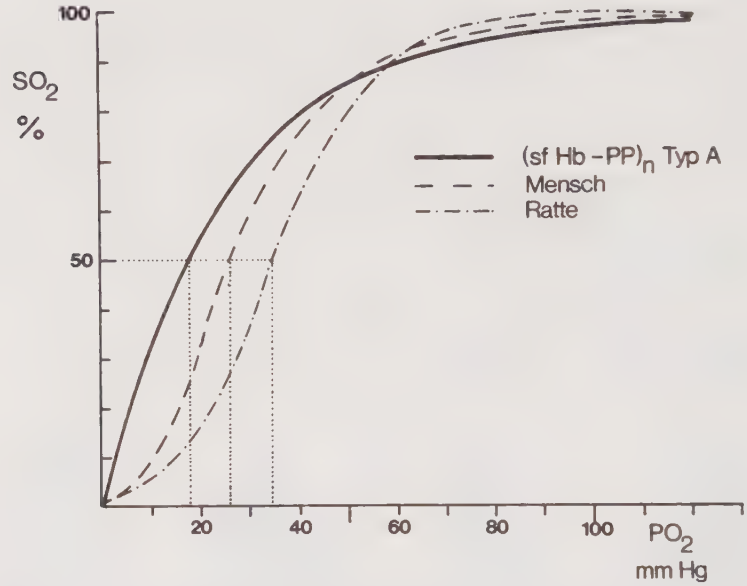

Abb. 2: O_2-Dissoziationskurven der Hämoglobinlösung Typ A (P_{50} = 18,5 mm Hg)
menschliches Blut (P_{50} = 26,5 mm Hg)
und Rattenblut (P_{50} = 35,5 mm Hg)

2.2. Kontrollösungen

Als Kontrollösungen diente eine Vollelektrolytlösung und eine Oxypolygelatinelösung.

Vollelektrolytlösung

Zur Anwendung kam das Präparat elomel ^{R} salvia (Boehringer Mannheim). Diese Lösung enthält 142 mmol/l Na^+, 5 mmol/l K^+, 2 mmol/l Ca^{++}, 1,5 mmol/l Mg^{++}, 110 mmol/l Cl^-, 39 mmol/l Acetat und 5 mmol/l Lactat.

Oxypolygelatinelösung

Bei Oxypolygelatine handelt es sich um ein klinisch bewährtes kolloidales Volumenersatzmittel. Das verwandte Präparat Gelifundol S^{R} (Biotest Frankfurt am Main) enthält in 1000 ml 55 g Oxypolygelatine, 0,19 g Edetinsäure, 12,6 g Sorbit, 115 mmol Na^{+}, 0,5 mmol Ca^{++}, und 100 mmol Cl^{-} und hat ein Molekulargewicht von 27000.

2.3. Versuchstiere

Die Versuche wurden mit 320 - 400 g schweren männlichen Wistar-Ratten durchgeführt (Wistar WU aus der Zucht Ivanovas, Kissleg im Allgäu). Die Tiere wurden bis zur ersten Operation jeweils zu dritt in Käfigen, danach in Einzelkäfigen gehalten. Vor und während der gesamten Versuchsdauer erhielten sie Wasser und Trockenfutter ad libitum.

2.4. Versuchsreihen

Erste Versuchsreihe: Limitierte Hämodilution

In dieser Versuchsreihe sollte der Einfluß einer limitierten Hämodilution mit unterschiedlichen Hämoglobinlösungen auf die Sauerstoffversorgung und deren zeitlicher Verlauf untersucht werden. Hierzu wurde an insgesamt 116 Ratten nach einem Verdünnungsplan, der das Körpergewicht der Tiere berücksichtigte, eine Hämodilution um 45% durchgeführt. (Tab. 3). Zur Verwendung kamen die stromafreien pyridoxalierten polymerisierten Hämoglobinlösungen 790 220 (Typ A), 790 222 (Typ B), 790 228 (Typ C) und 790 320 (Typ D), sowie als Kontrollösungen eine Vollelektrolytlösung (Elomel^{R}) und eine Oxypolygelatinelösung (Gelifundol^{R}). Zur Erfassung der Sauerstoffversorgung wurden der arterielle und venöse Sauerstoffpartialdruck,

Gesamt-Hb, Hb im Serum, Serum- Met-Hb, Lactat sowie der Hämatokrit gemessen und zwar jeweils vor Hämodilution, sofort und eine Stunde danach, sowie in einer zweiten Operation nach ein, zwei und 10 Tagen. (Abb. 3 u. 4). Aus den gewonnen Daten ließen sich die Konzentration der Sauerstoffträger, die arterielle und venöse prozentuale Sauerstoffsättigung sowie die prozentuale Sauerstoffausschöpfung, die Sauerstoffaufnahme und- Abgabe aus Erythrozyten und Hb-Lösung errechnen.

Zweite Versuchsreihe: Extreme Hämodilution

An 16 Ratten sollte der Einfluß einer unterschiedlich ausgeprägten Hämodilution mit der Hämoglobinlösung 790220 (Typ A) auf die Sauerstoffversorgung untersucht werden. Jeweils 5-6 Tiere bildeten dabei eine Gruppe mit zunehmendem Verdünnungsgrad. Zusätzlich wurden aus der ersten Versuchsreihe die Gruppen mit aufgenommen, die Hb-Lösung Typ A und Oxypolygelatine bekommen hatten. So konnten insgesamt 4 Gruppen mit zunehmender Hämodilution und Substitution einer Hämoglobinlösung sowie eine Kontrollgruppe gebildet werden.

Gruppe I setzt sich aus den Tieren der ersten Versuchsreihe zusammen, die mit der Hb-Lösung Typ A therapiert worden waren (45% Hämodilution).

In Gruppe II und III wurde jeweils nach Verdünnungsplan eine Hämodilution um 70% bzw 85% durchgeführt.

Bei Gruppe IV wurde ein möglichst kompletter Blutaustausch angestrebt (90-100% Hämodilution).

Es wurde der Allgemeinzustand und die Überlebenszeit beobachtet sowie der Hämatokrit, Gesamt-Hämoglobin, Hämoglobin im Serum und Serum-Met-Hämoglobin gemessen, und zwar jeweils vor und direkt nach Hämodilution und, sofern dies überlebt wurde, einen Tag danach in einer zweiten Operation. Zusätzlich

wurde in den Gruppen I, II und III der arterielle und venöse Sauerstoffpartialdruck bestimmt. Weitere Parameter wurden wie in der ersten Versuchsreihe berechnet.

2.5. Operationstechnik und Versuchsablauf

Die Hämodilution wurde über einen in die rechte Arteria carotis communis eingebundenen Teflonkatheter vorgenommen. Die Tiere wurden durch intraperitoneale Injektion von 60 mg/kg Körpergewicht Pentobarbital-Na (Nembutal^{R}, Firma Abbott) bei erhaltener Spontanatmung narkotisiert, gewogen, am Hals rasiert, mit Kodan-Spray^{R} desinfiziert und in Rückenlage mit Fußangeln auf dem Operationsbrett befestigt. Durch Unterlegen einer Nackenrolle und Überstrecken des Kopfes konnte ein in Vorversuchen häufig beobachteter Atemstillstand vermieden werden.

Mit einem 1,5 cm langen medianen Halsschnitt wurde der Zugang zum Operationsgebiet eröffnet. Zunächst wurde die rechts Vena jugularis externa freipräpariert. Anschließend ging man zwischen dem medialen Rand des rechten M. sternocleidomastoideus und der infrahyoidalen Muskulatur stumpf in die Tiefe und suchte die Gefäß-Nervenscheide auf. Die Arteria carotis communis wurde nun distal unterbunden und mit einem dünnen Teflonkatheter (Angiocath^{R} 22 GA 1 JN, 0,8 mm x 2,5 cm, von der Firma Deseret in Sandy, Utah, USA) zentralwärts punktiert. Anschließend wurde die rechte Vena jugularis externa mit einem gleichartigen Katheter punktiert, dessen Spitze in die Vena cava superior zu liegen kam.

Die Rektaltemperatur wurde mit einem elektronischen Säuglings-Sekundenthermometer gemessen.
Zu Beginn des nun folgenden Blutaustauschs wurden jeweils 0,5 ml venöses und 2,5 ml arterielles Blut zur Bestimmung der Ausgangswerte entnommen, sodann wurden 4 ml der auf 37^{o}C vorgewärmten Austauschlösung infundiert. Die weiteren Austauschvorgänge erfolgten nach einem auf das Körpergewicht bezogenen

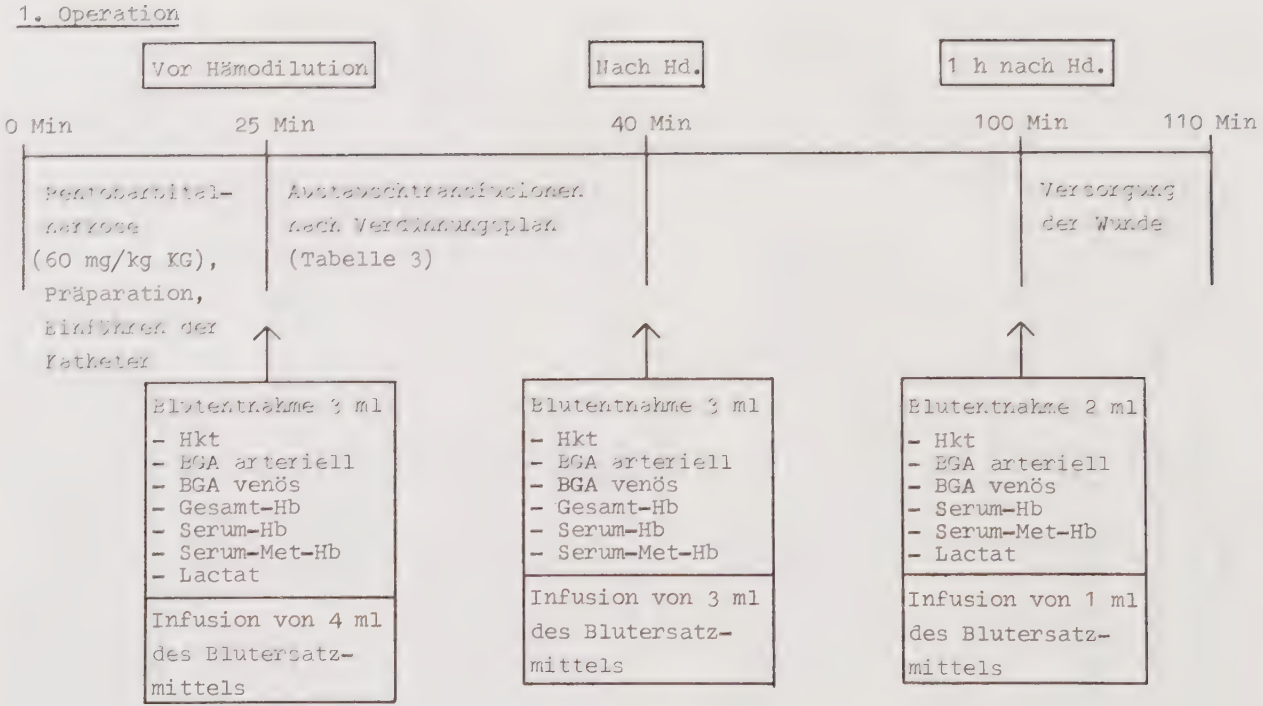

Abb. 3: Versuchsablauf der 1. Operation

2. Operation nach 1, 2 bzw. 10 Tagen

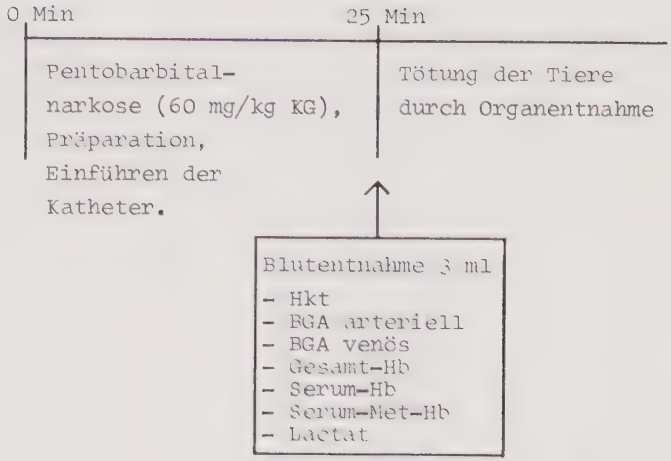

Abb. 4: Versuchsablauf der 2. Operation.

Verdünnungsplan (Tab. 3). Zur Stabilisierung des Kreislaufs mußte dabei insgesamt um 3 ml überbilanziert werden, sodaß der Austausch nicht streng isovolämisch war. Direkt und eine Stunde nach Hämodilution erfolgten weitere Blutabnahmen. Das entnommene Blutvolumen wurde wiederum mit der jeweiligen Austauschlösung substituiert (Abb 3).

Nach der letzten Blutabnahme wurden die Katheter entfernt, die A. carotis auch proximal unterbunden, die Wunde mit Einzelknopfnähten verschlossen und mit Nobecutan-Spray^{R} versiegelt.

Bei der zweiten Operation wurde die A. carotis communis und die V. jugularis externa der linken Seite in gleicher Weise punktiert. Nach der Blutabnahme wurden die Tiere durch Organentnahme getötet (Abb. 4).

2.6. Apparaturen und Bestimmungsmethoden

Für die Blutgasanalyse wurde arterielles und venöses Blut anaerob in Kunststoffspritzen aufgezogen, deren Totraum mit verdünnter Heparinlösung (Liquemin^{R} Firma Roche) gefüllt war. Die Spritzen wurden sofort luftdicht verschlossen und bis zur Messung in Eiswasser aufbewahrt. Die Bestimmung des Sauerstoffpartialdrucks erfolgte nach maximal 30 Minuten mit der Sauerstoffelektrode bei 37^{O} C (AVL-Gas-Check Blood Gas und pH Microanalyser Typ 937C System Harnoncourt).

Der Hämatokrit wurde mit der Micro-Hämatocrit-Centrifuge der Firma Hawskley/Großbrittanien bestimmt.

Die Gesamt-Hämoglobin Konzentration wurde mit der Hämiglobin-Cyanid Methode ermittelt. In gleicher Weise wurde der Hb-Gehalt des Serums nach Abzentrifugieren der Erythrozyten aus dem Überstand gemessen. Bei hohen Konzentrationen wurde der Ansatz 1:10 verdünnt.

Met-Hämoglobin im Serum wurde spektrophotometrisch nach dem Verfahren von EVELYN und MALLOY (1938) bestimmt. Die Angabe erfolgt in Prozent des Serum-Hb (rel%).

Lactat im Serum wurde nach der enzymatischen Methode von GUTMANN und WAHLEFELD (1974) gemessen.

2.7. Berechnungen

Korrektur des Sauerstoffparitaldruck auf Standardbedingungen

Die bei $37^{O}C$ gemessenen Werte für pO_2 wurden mit der von SEVERINGHAUS (1966) und MARSONER et al. (1976) angegebenen Formel für den Bohrfaktor

$$\log pO_2 korr. = \log pO_2 + 0{,}48 \times (pH - 7{,}4)$$

auf Standardbedingungen ($T=37^{O}C$, pH=7,4) korrigiert.

Hämoglobinfraktionen

Zur Berechnung der einzelnen Hämoglobinfraktionen (Erythrozyten-Hb, Serum-Hb, Serum-Met-Hb) mußten die im Serum bestimmten Konzentrationen von Hämoglobin und Methämoglobin auf Vollblut umgerechnet werden. Folgende Formeln kamen zur Anwendung:

$$\text{Serum-Hb (g \% Vollblut)} = \frac{\text{Serum-Hb(g \% Serum)} \times (100 - \text{Hkt})}{100}$$

Met-Hb i. Serum (g% Vollblut)
= Serum-Hb (g% Vollblut) x Met-Hb i.s. (rel%)

Erythrozyten-Hb = Gesamt-Hb - Serum Hb (g% Vollblut)

O_2 Kapazität

Die Hüfnersche Zahl für Rattenblut beträgt 1,34ml O_2/g Hb (AR et al. 1977, HAGEMANN 1960), für Hämoglobinlösungen zwischen 1,2 und 1,34 ml O_2/g Hb. (MESSMER et al. 1978, LOISANCE et al. 1976, PESKIN et al. 1969, SUNDER-PLASSMANN et al. 1973, 1975, TEISSEIRE et al. 1977, UNSELD 1973).

Die Gesamt-O_2 Kapazität wurde wie folgt berechnet:

O_2-Kapazität des Rattenblutes (ml O_2/100 ml Blut) =

Ery-Hb(g%) x 1,34 (ml O_2/g Hb)

O_2-Kapazität der Hämoglobinlösung (ml O_2/100 ml Blut) =

Serum-Hb(g% Vollblut) - Met-Hb(g% Vollblut) x 1,22(ml O_2/g Hb)

Sauerstoffgehalt, prozentuale Sauerstoffsättigung (SO_2) und Sauerstoffabgabe ($AVDO_2$)

Der Sauerstoffgehalt des Erythrozyten-Hb bzw des Serum-Hb im arteriellen und venösen Blut wurde folgendermaßen berechnet:

O_2 Gehalt des Ery-Hb (ml) =

Ery-Hb (g/100 ml Blut) x SO_2 (Rattenblut) x 1,34 (ml/100ml)

O_2 Gehalt der Hb-Lösung Typ A (ml) =

(Serum-Hb (g/100ml Blut) - Met-Hb (g/100 ml Blut))
x SO_2 (Hb-Lösung) x 1,22 (ml/100ml)

Der physikalisch gelöste Anteil des Sauerstoffs bleibt dabei unberücksichtigt.

Die prozentuale Sauerstoffsättigung (SO_2) für Rattenblut wurde aus dem pO_2 mit Hilfe der Nomogramme von BORK (1974) ermittelt, diejenige der Hb-Lösung Typ A anhand der O_2-Dissoziationskurve von RITTER (Diss in Vorber.)

Für die prozentuale Sauerstoffextraktion von reinem Erythrozyten-Hämoglobin bzw. reiner Hb-Lösung gilt:

$$O_2\text{-Extraktion } (\%) = SO_2 \text{ art } (\%) - SO_2 \text{ ven } (\%)$$

Die Sauerstoffabgabe errechnet sich aus der Differenz zwischen arteriellem und venösem Sauerstoffgehalt ($AVDO_2$).

Für die Hb-Lösungen Typ B, C, und D wurden keine O_2-Dissoziationskurven bestimmt. Zur Ermittlung der prozentualen SO_2 für diese Lösungen wurde gleichfalls die O_2 Dissoziationskurve des Typs A verwandt (P_{50} = 18,5 mmHg).

2.8. Statistische Auswertung

Für die Meßergebnisse wurden die arithmetischen Mittelwerte $\bar{x}$, deren Standardabweichung s und die Zahl der Einzelwerte n angegeben.

Wegen der zeitlich unterschiedlichen Operationstermine werden die Werte aus der 2. Operation nur von sehr wenigen Tieren repräsentiert. Veränderungen zwischen dem 1. und 2. Eingriff konnten deswegen nicht statistisch ausgewertet werden. Es handelt sich deswegen bei den Ergebnissen nur um Trendverläufe.

3. Ergebnisse

3.1. Erste Versuchsreihe: (Limitierte Hämodilution)

3.1.1. Hämodilution

Als Parameter für das Ausmaß der Blutverdünnung diente der Hämatokrit. (Abb. 5 u. Tab. 4).

Er beträgt bei insgesamt 180 Ratten vor Hämodilution durchschnittlich 45,0 $\pm$ 2,7%. Im Laufe des Blutaustausches fällt er bei Oxypolygelatine und den Hb-Lösungen auf durchschnittlich 24,8% ab. Dies entspricht einer Hämodilution von 45%. Bei der Vollelektrolytlösung jedoch ist die Blutverdünnung mit nur 35% deutlich schwächer ausgeprägt. Im Laufe des ersten Tages kommt es in allen Gruppen zu einem weiteren geringen Abfall des Hämatokrits. Auch bei der Vollelektrolytlösung beträgt der Verdünnungsgrad nunmehr wie in allen anderen Gruppen ungefähr 50%. Ab dem zweiten Tag steigt der Hämatokrit in den meisten Gruppen wieder an. Nur die Hb-Lösungen Typ A und C fallen noch weiter ab. Nach 10 Tagen erreicht der Hämatokrit in allen Gruppen beinahe wieder den Ausgangswert. Aus der Gruppe, die die Hb-Lösung Typ C erhalten hatte, überlebte kein Tier.

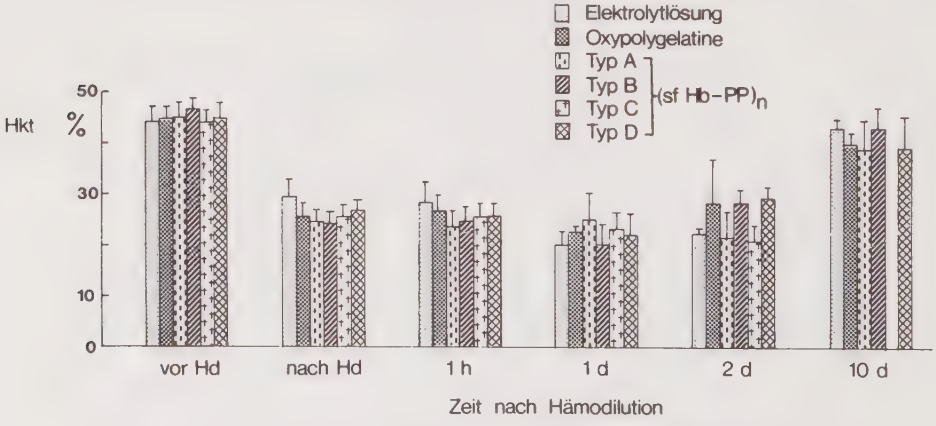

Abb. 5: Hämatokrit bei limitierter Hämodilution ($\bar{x} \pm s$)

3.1.2. Sauerstoffträger

Abb. 6 und Tab. 7 a-c stellt das Verhalten der Hämoglobin-Gesamtkonzentration sowie der einzelnen Hämoglobinfraktionen nach limitierter Hämodilution dar, wobei die im Serum gemessenen Werte (Serum-Hb und Met-Hb) jeweils auf 100 ml Vollblut bezogen sind.

Als Ausgangswert wurde bei 77 Ratten ein mittlerer Hämoglobingehalt von 14,6 ± 0,9 g% gemessen. Nach Hämodilution findet man einen Hämoglobinabfall, der den Verlauf des Hämatokrits widerspiegelt; bei Vollelektolytlösung um 30%, bei Oxypolygelatine um 40%. Bei den Tieren, die mit einer Hämoglobinlösung substituiert wurden, war der Abfall des Gesamt-Hb mit nur 20% erwartungsgemäß deutlich geringer. Das Erythrozyten-Hämoglobin jedoch verminderte sich bei diesen Gruppen ebenso wie bei Oxypolygelatine um 35-40%. Es konnte also etwa die Hälfte des entnommenen Erythrozyten-Hämoglobin durch Infusion von Hb-Lösung ersetzt werden. Dabei wurde ein mittlerer Plasma-Hb-Spiegel zwischen 1,9 und 2,7 g% erreicht, entsprechend der Konzentration der jeweiligen Hb-Lösung.

Allerdings steht nicht das gesamte infundierte Hämoglobin zum Sauerstofftransport zur Verfügung, da große Teile zu Methämoglobin oxydiert sind (Typ A 18%, Typ B 22%, Typ C 20%, Typ D 25%). Vom gesamten Sauerstoff transportierenden Hämoglobin entfallen somit nur zwischen 14% (Typ C) und 19% (Typ A) auf die Hb-Lösungen, der Rest entfällt nach wie vor auf die noch verbliebenen Erythrozyten.

Während des ersten Tages fällt der Hämoglobingehalt in allen Gruppen weiter ab. Die Hb-Lösungen sind zum überwiegenden Teil schon ausgeschieden. Dabei weist die Lösung A, bei der schon 75% eliminiert sind, die kürzeste intravasale Verweildauer auf, die Lösung B und D die längste. Hier sind erst 52% eliminiert (Typ C 68%). Der Anteil der

Sauerstoff transportierenden Hb-Lösung am Gesamt-Hämoglobin beträgt jetzt nur noch zwischen 7% (Typ A und C) und 12% (Typ B und D).

Am zweiten Tag nach Hämodilution ist kein Hämoglobin im Serum mehr nachweisbar. Während bei Oxypolygelatine und der Hb-Lösung B schon ein kräftiger Anstieg des Hämoglobins zu verzeichnen ist, der mit der Hämatokrit-zunahme parallel geht, fällt der Hämoglobingehalt bei den Hb-Gruppen Typ B und D auf ihre niedrigsten Werte mit nur noch 6,6 bzw 7,0 g%.

Nach 10 Tagen sind wie beim Hämatokrit in allen Gruppen 90% des Ausgangswertes wieder erreicht.

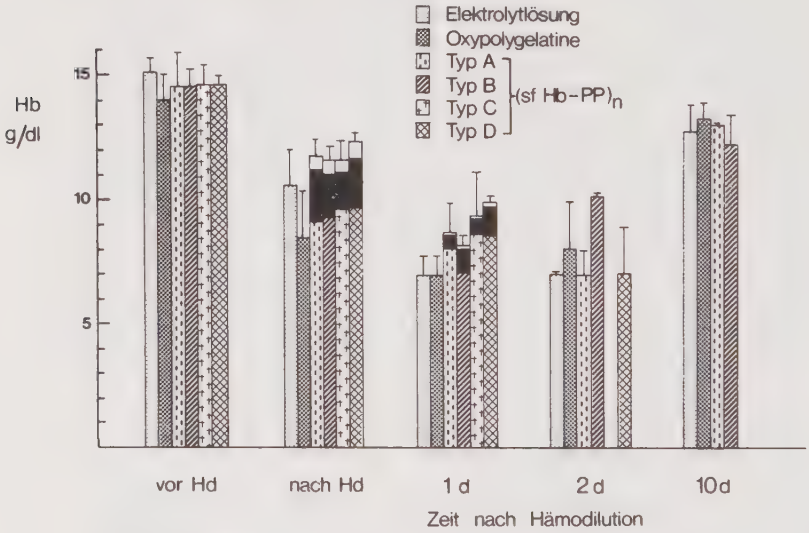

Abb. 6: Hämoglobinfraktionen bei limitierter Hämodilution ($\bar{x} \pm s$):
Ganze Säulen: Gesamt-Hb
Schraffiert: Erythrozyten-Hb
Schwarz: O_2 transportierendes Serum-Hb
Weiß: Serum-Met-Hb

3.1.3. Blutgasanalyse

Die Blutgase wurden bei 37° C gemessen und auf Standardbedingungen (T = 37° C, pH = 7,4) korrigiert.

Arterieller Sauerstoffpartialdruck

Für den arteriellen Sauerstoffpartialdruck ($P_a O_2$) (Abb. 7a. Tab. 5) wurde bei 65 Tieren ein Ausgangswert von durchschnittlich 86,1 ± 11,3 mm Hg ermittelt.

Während der Hämodilution bleibt er bei fast allen Gruppen konstant außer bei der mit Vollelektrolytlösung substituierten Gruppe, bei der schon jetzt ein Anstieg um 30% auf 112,9 mm Hg zu verzeichnen ist.

Eine Stunde nach Ende der Hämodilution steigt der pO_2 in allen Gruppen deutlich an und zwar durchschnittlich um 35% im Vergleich zum Ausgangswert auf 116 mm Hg. Auch hier zeigt die Gruppe, die Vollelektrolytlösung bekommen hatte, den höchsten Anstieg, während die Tiere, die mit der Hb-Lösung Typ D behandelt wurden, nur einen Anstieg von 23% verzeichneten.

In allen Gruppen werden nach einem Tag die höchsten arteriellen pO_2 Werte erreicht. Sie liegen durchschnittlich mit 120 mm Hg um 40% über den Ausgangswerten, wobei wiederum die Vollelektrolytgruppe mit 136 mm Hg den höchsten Anstieg aufzeigt, während die Hb-Gruppe Typ D mit 109 mm Hg hinter den anderen Gruppen zurückbleibt.

Zwei Tage nach Hämodilution setzt in fast allen Gruppen ein deutlicher Rückgang des pO_2 ein, der am ausgeprägtesten bei der Hb-Lösung Typ B ist. Nur die Tiere, die mit der Hb-Lösung Typ A substituiert wurden, zeigten die unvermindert hohen Werte wie am Vortag.

Nach 10 Tagen sind in allen Gruppen die Ausgangswerte wieder erreicht.

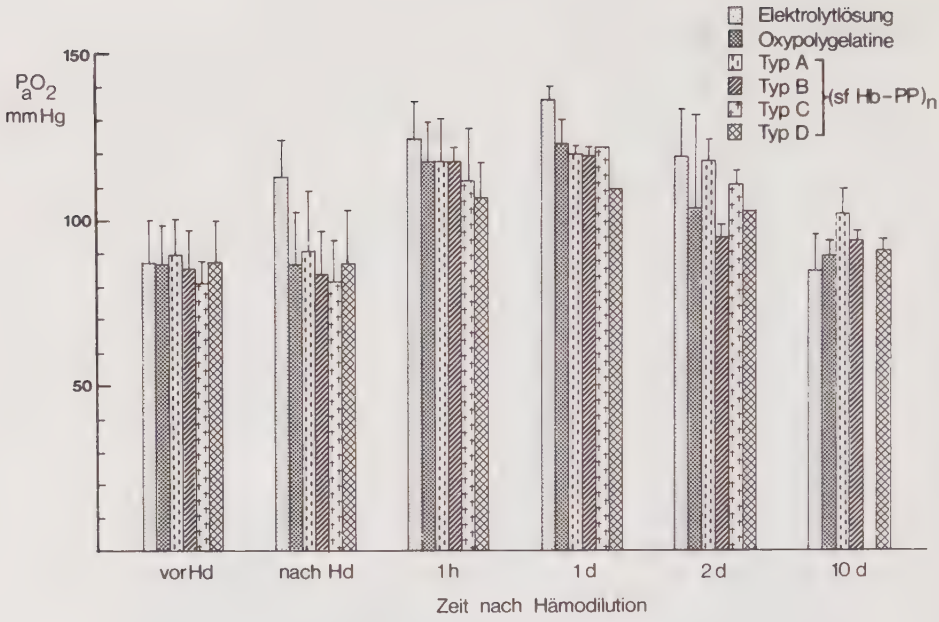

Abb. 7: Arterieller Sauerstoffpartialdruck bei Standardbedingungen (T = 37°C, pH = 7,4) bei limitierter Hämodilution. ($\bar{x} \pm s$).

Venöser Sauerstoffpartialdruck

Für den venösen Sauerstoffpartialdruck (P_vO_2) (Abb. 8 u. Tab. 6) wurde bei 63 Tieren ein Ausgangswert von durchschnittlich 37,2 $\pm$ 7,4 mm Hg ermittelt.

Während der Hämodilution bleibt der pO_2 bei Vollelektrolytlösung und Oxypolygelatine unverändert, während er bei allen Hb-Lösungen abnimmt. Besonders ausgeprägt ist dieser Rückgang bei Typ C und D mit 30%.

Eine Stunde nach Hämodilution zeigt sich eine deutliche Diskrepanz zwischen den Kontrollösungen einerseits und den mit Hb-Lösung substituierten Gruppen andererseits. Während

bei Ersteren der Sauerstoffpartialdruck annähernd unverändert den Ausgangswerten entspricht, erreichen alle Hb-Gruppen ihre tiefsten Werte mit 22-27 mm Hg und damit einen pO_2 Abfall um 34-46% vom Ausgangswert.

Einen Tag nach Hämodilution geht der pO_2 auch in beiden Kontrollgruppen geringfügig um 15% zurück und erreicht damit dasselbe Niveau wie die Hb-Gruppen, bei denen er allmählich wieder ansteigt.

Die Normalisierungstendenz setzt sich am zweiten Tage bei Oxypolygelatine und den Hb-Lösungen Typ A und B fort; Typ C weist dagegen mit 24 mm Hg noch immer um 42% erniedrigte Werte auf.

Nach 10 Tagen hat sich der venöse Sauerstoffpartialdruck bei den Hb-Lösungen Typ A und D normalisiert. Typ B ist mit 24 mm Hg (n=1) deutlich erniedrigt; bei der Vollelektrolyt- und Oxypolygelatinegruppe ist der pO_2 sogar 23% über den Ausgangswert erhöht.

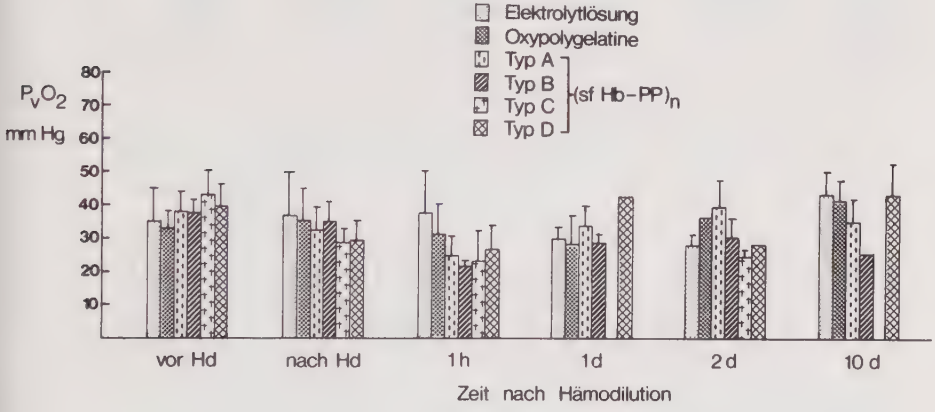

Abb. 8: Venöser Sauerstoffpartialdruck bei Standardbedingungen (T = 37°C, pH = 7,4) bei limitierter Hämodilution ($\bar{x} \pm s$).

Arterielle Sauerstoffsättigung

Bedingt durch die Charakteristik der Sauerstoffbindungskurve (Abb. 2) findet man im arteriellen Blut innerhalb einer großen Schwankungsbreite des Sauerstoffpartialdruckes eine fast vollständige Sauerstoffsättigung. (Abb. 9 u. Tab. 8a - c). Diese beträgt vor Hämodilution in allen Gruppen 97,5% und steigt einen Tag nach Hämodilution nur geringfügig auf 98-99% an. Zu diesem Zeitpunkt werden die höchsten Werte für P_aO_2 mit bis zu 136 mm Hg gemessen.

Venöse Sauerstoffsättigung

Im Gegensatz zum arteriellen Blut bewirken im venösen Blut schon kleine Differenzen des Sauerstoffpartialdruckes große Änderungen der Sauerstoffsättigung des Hämoglobins. (Abb. 2 u. 9 u. Tab. 8a - c). Vor Hämodilution ist das venöse Blut im Durchschnitt noch zu 55% mit Sauerstoff beladen. Direkt nach Blutaustausch sinkt die Sauerstoffsättigung bei den Hb-Lösungen A und B geringfügig, beim Typ C und D jedoch bis auf 33% bzw. 36%.

Eine Stunde nach Hämodilution treten deutliche Unterschiede zwischen den Kontrollgruppen einerseits und den Hb-Lösungen andererseits auf. Während die Sauerstoffsättigung bei den Kontrollgruppen nur unwesentlich von den Ausgangswerten abweicht, erreichen alle Hb-Lösungen ihre niedrigsten Werte mit 19% - 29%.

Einen Tag nach Hämodilution verringert sich die Sauerstoffsättigung auch bei den Kontrollgruppen, während sie bei den Hb-Lösungen wieder ansteigt, sodaß nunmehr kein Unterschied zwischen den Gruppen besteht.

Zwei Tage nach Hämodilution nimmt die Sauerstoffsättigung im venösen Blut allgemein wieder zu, abgesehen von der Hb-Lösung Typ C, die mit 25% noch einen auffallend niedrigen Wert aufweist.

Nach 10 Tagen befinden sich die Werte bei den Hb-Lösungen A und D wieder im Ausgangsbereich, bei den Kontrollösungen etwas darüber und bei der Hb-Lösung Typ B mit 25% weit darunter (n = 1).

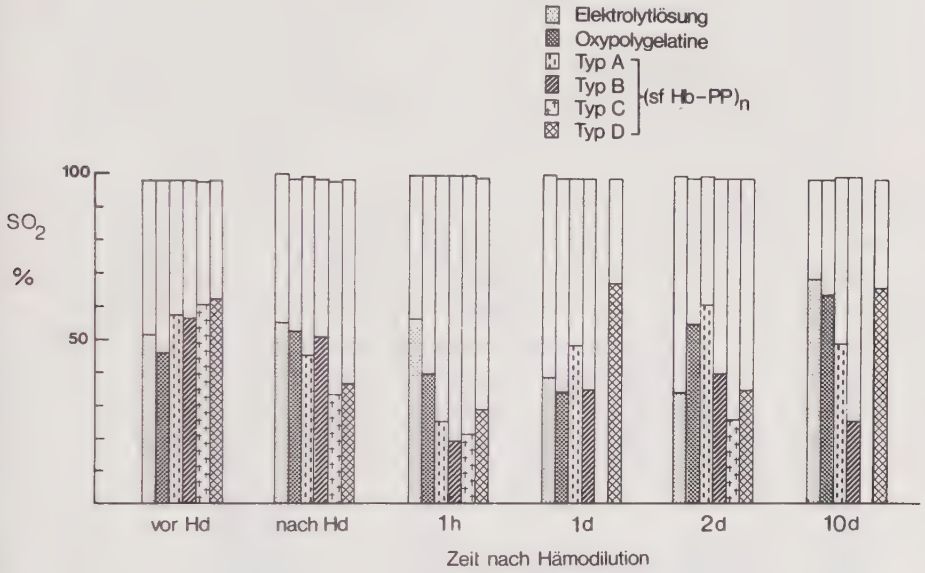

Abb. 9: Prozentuale Sauerstoffsättigung bei limitierter Hämodilution
Ganze Säule: arterieller SO_2
Schraffierte Säule: Venöser SO_2
Weiße Säule: prozentuale Sauerstoffextraktion ($AVDO_2$)

Prozentuale Sauerstoffextraktion

Vor Hämodilution werden im Mittel 42% des an Hämoglobin gebundenen Sauerstoffs freigesetzt. Direkt danach nimmt die Sauerstoffextraktion zunächst nur in den Hb-Gruppen zu; geringfügig bei Typ A und B auf 53% bzw 47%, jedoch ausgeprägt bei Typ C auf 64% und Typ D auf 62% (Abb. 9 und Tab. 8a-c). In allen Hb-Gruppen wird die höchste

Sauerstoffausschöpfung eine Stunde nach Hämodilution erreicht. Hier werden 71-80% des an Hämoglobin gebundenen Sauerstoffs abgegeben dh. beinahe das Doppelte wie zu Versuchsbeginn. Im Gegensatz dazu bleibt die Sauerstoffextraktion in den Kontrollgruppen bis zu diesem Zeitpunkt nahezu unverändert und nimmt erst im Laufe des ersten Tages zu.

Zwei Tage nach Hämodilution fällt auf, daß die Sauerstoffextraktion bei der Hb-Lösung Typ C mit 73% immer noch sehr hoch ist, während sie bei allen übrigen Hb-Lösungen allmählich zurückgeht. Von dieser Gruppe hat kein Tier 10 Tage überlebt.

Bei den Hb-Lösungen Typ A und D werden 10 Tage nach Hämodilution die Ausgangswerte erreicht, die Kontrollösungen liegen sogar etwas darunter. Bei der Lösung Typ B, die zwar immer eine höhere Sauerstoffausschöpfung zeigte als Typ A, aber dennoch eine unauffällige Normalisierungstendenz aufwies, wurde jetzt eine auffallend hohe Sauerstoffextraktion von 73% ermittelt. Der Wert beruht allerdings auf einer Messung an nur einem Tier.

3.1.4. Sauerstoffabgabe ($AVDO_2$)

Vor Hämodilution werden durchschnittlich 8,4 ml Sauerstoff pro 100 ml Blut abgegeben. Entsprechend dem Abfall des Hämoglobins nimmt die $AVDO_2$ in den Kontrollgruppen nach Hämodilution deutlich ab und zwar um 35% auf 6,2 ml/dl bei der Vollelektrolytlösung bzw. um 48% auf 5,1 ml/dl bei der Oxypolygelatinegruppe. Im weiteren Verlauf bleibt hier die Sauerstoffabgabe zwischen 5 und 6 ml/dl konstant (Abb. 10 und Tab. 8a - e).

Anders verhalten sich die Hb-Gruppen: Hier wird der Hämoglobinabfall nach Hämodilution durch eine erhöhte Sauerstoffextraktion kompensiert. Die $AVDO_2$ nimmt bei Typ A und B nur geringfügig ab, bei Typ C und D sogar etwas zu auf 8,6 ml/dl. Der Anteil der Hb-Lösung an der Sauerstoffabgabe ist mit 5-9% vergleichsweise gering.

Erst nach einem Tag sinkt die Sauerstoffabgabe auch in allen Hb-Gruppen auf 4-6 ml/dl und erreicht damit das Niveau der Kontrollgruppen. Die Hb-Lösungen beteiligen sich jetzt nur noch mit 3,5-6% an der Sauerstoffabgabe.

Parallel zu einem weiteren Abfall des Hämoglobins am zweiten Tage verringert sich die $AVDO_2$ bei der Hb-Lösung Typ A bis auf 3,4 ml/dl, während bei Typ B der Ausgangswert infolge der schon einsetzenden Hämoglobinneubildung beinahe erreicht wird.

Nach 10 Tagen ist auch bei Typ A der Ausgangswert erreicht. Bei den Kontrollösungen ist die Sauerstoffabgabe noch verringert.

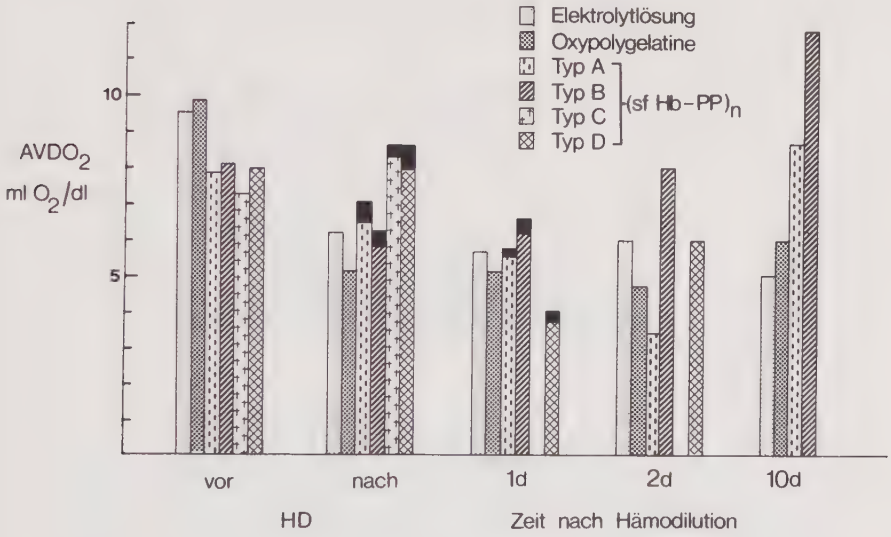

Abb. 10: Sauerstoffabgabe bei limitierter Hämodilution aus Ery-Hb (gemustert), Serum-Hb (schwarz)

Abb. 11 a-c verdeutlicht den unterschiedlichen Verlauf der Sauerstoffabgabe, der Sauerstoffextraktion und der Hämoglobinkonzentration bei den Hb-Gruppen einerseits und den Kontrollösungen andererseits, indem exemplarisch die Hb-Lösung Typ A der Oxypolygelatinegruppe gegenübergestellt wurde. Sämtliche Werte sind in Prozent des Ausgangswertes angegeben (Ausgangswert = 100%).

Infolge der Hämodilution kommt es bei Oxypolygelatine zu einem Hämoglobinverlust von 40%. Zusätzlich nimmt die Sauerstoffausschöpfung ab, sodaß die Sauerstoffabgabe steil auf die Hälfte abfällt. Zwar kommt es im weiteren Verlauf eine Stunde nach Hämodilution und im Laufe des ersten Tages zu einem Anstieg der Sauerstoffextraktion über den Ausgangswert, der den weiteren Hämoglobinabfall teilweise kompensiert, doch bleibt die Sauerstoffabgabe immer um 32-50% hinter dem Ausgangswert zurück.

Bei der Hämoglobinlösung hingegen wird der Hämoglobinverlust, der dank des zugeführten Hämoglobins nur 20% beträgt, durch einen Anstieg der Sauerstoffextraktion fast vollständig kompensiert. Im Laufe der ersten Stunde nimmt die Sauerstoffausschöpfung sogar so weit zu, daß nunmehr 30% mehr Sauerstoff als vor Hämodilution und 50% mehr als in der Kontrollgruppe freigesetzt wird. Der Anteil der Hb-Lösung an der Gesamt-Sauerstoffabgabe beträgt hierbei 12%.

Gleichzeitig mit der Elimination der Hb-Lösung im Laufe des ersten und zweiten Tages geht die Sauerstoffextraktion auf ihren Ausgangswert zurück, sodaß die Sauerstoffabgabe der Hb-Gruppe auf das Niveau der Kontrollösung abfällt.

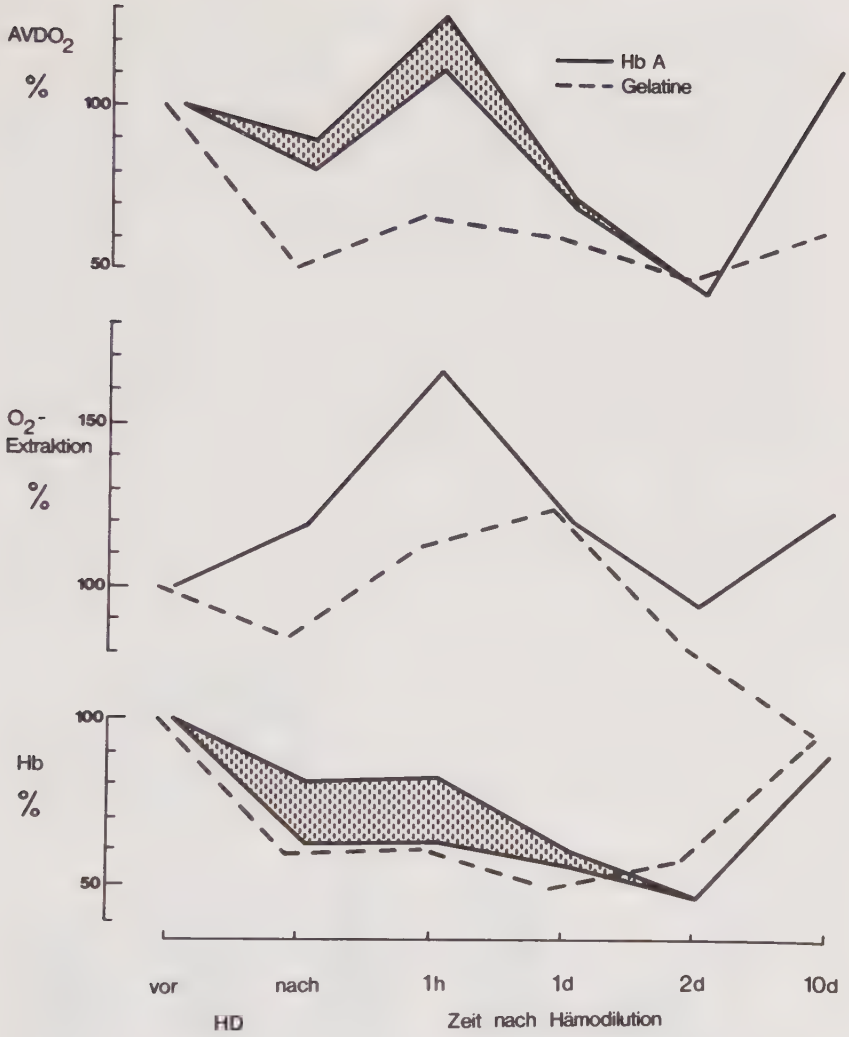

Abb. 11 a-c: Sauerstoffabgabe, Sauerstoffextraktion und Hämoglobinkonzentration (prozentuale Änderung vom Ausgangswert) bei limitierter Hämodilution mit der Hb-Lösung Typ A und Oxypolygelatine. Die schraffierten Flächen stellen den Anteil der Hämoglobinlösung dar.

3.1.5. Lactat

Als Ausgangswert wurde bei allen Versuchstieren eine Lactatkonzentration zwischen 1 mmol/l und 2 mmol/l gemessen (Abb. 12 und Tab. 9). Eine Stunde nach Hämodilution befindet sich der Lactatspiegel nur noch bei den Hb-Lösungen Typ A und B in diesem Bereich. Bei Typ C und D steigt er besonders stark bis auf 4,5 mmol/l an, während er sich bei der Elektrolytlösung und bei Oxypolygelatine auf 2,5 bzw. 3,1 mmol/l verdoppelt. Auch nach einem Tag bleiben die Werte in fast allen Gruppen noch deutlich über 2 mmol/l erhöht. Nur die Oxypolygelatinegruppe hat schon jetzt wieder den Ausgangswert erreicht. Am zweiten Tag normalisiert sich der Lactatspiegel auch bei den Tieren, die Hb-Lösung Typ B erhalten hatten. Nach 10 Tagen werden in allen Gruppen die Ausgangswerte erreicht bzw. nur noch wenig nach oben überschritten.

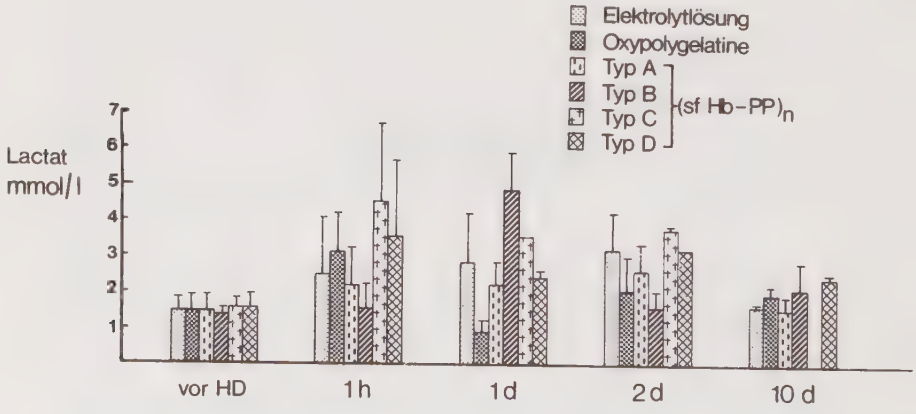

Abb. 12: Lactatkonzentration bei limitierter Hämodilution ($\bar{x}$ und s).

3.2. Zweite Versuchsreihe: Extreme Hämodilution

An 16 Tieren wurde eine isovolämische Hämodilution verschiedenen Ausmaßes mit der Hb-Lösung Typ A durchgeführt. Zum Vergleich mit aufgenommen wurden die Tiere aus der ersten Versuchsreihe (limitierte Hämodilution), die mit der Hb-Lösung Typ A und Oxypolygelatinelösung substituiert wurden.

3.2.1. Hämodilution

Je nach Ausmaß der Verdünnung wurden vier Gruppen gebildet. Abb. 13 und Tab. 4 zeigen den Grad und den Verlauf der Hämodilution in den verschiedenen Gruppen anhand des Hämatokrits.

Die erste Gruppe ist identisch mit der Hb-Lösung Typ A der ersten Versuchsreihe. Man findet nach Blutaustausch einen Abfall des Hämatokrits um 47% auf 23,4%, der eine Stunde nach Hämodilution noch um 1% weiter absinkt.

In der zweiten Gruppe wird das korpuskuläre Blutvolumen um 67% auf einen Hk von 15,6% verdünnt. Der Hämatokrit sinkt im weiteren Verlauf noch tiefer, sodaß der Verdünnungsgrad eine Stunde nach Hämodilution 73% und nach einem Tag 77% beträgt.

In der dritten Gruppe wird nach Austausch ein Hämatokrit von 7,6% erreicht, was einer Hämodilution von 83% entspricht. Auch hier sinkt der Hämatokrit nach einer Stunde weiter auf 5%.

In der vierten Gruppe schließlich wurde ein möglichst kompletter Blutaustausch angestrebt. Das Erythrozytenvolumen betrug nach Hämodilution bei 6 Tieren im Durchschnitt 3,5%, wobei an zwei Tieren ein totaler Austausch gelang und ein Hämatokrit von 0% gemessen wurde. Im Durchschnitt wurde hier ein Verdünnungsgrad von 92% erreicht.

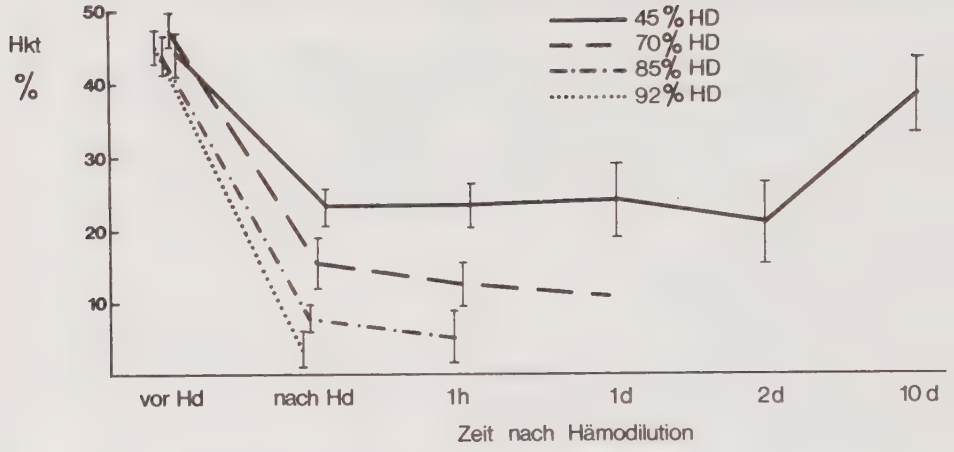

Abb. 13: Hämatokrit bei extremer Hämodilution ($\bar{x} \pm s$)

3.2.2. Überlebenszeit

Die Überlebenszeit (Tab. 2) ist nach 70% und nach 85% Hämodilution annähernd gleich. Sie beträgt bei beiden durchschnittlich 9 bzw 8 Stunden. Jedoch weisen beide Gruppen eine sehr große Streubreite auf. In jeder Gruppe gibt es zumindest ein Tier, das 20 Stunden überlebte.

Bei 92% Hämodilution liegt die Überlebenszeit mit durchschnittlich 60 Minuten deutlich niedriger, wobei ein Tier mit einem Hämatokrit von 3,5% immerhin 3 Stunden überlebte. Die zwei Tiere, bei denen ein Totalaustausch gelang, überlebten 30 bzw 70 Minuten. Hierbei ist zu berücksichtigen, daß allein schon der Austauschvorgang in dieser Gruppe über eine Stunde dauerte.

Gruppe	Ratte Nr.	Hämatokrit vor	Hämatokrit nach Hämodilution	Überlebenszeit
II 70% Hd.	1	44	19	70 min
	2	52	17	6 h
	3	46	17	17 min
	4	47	15	18 h
	5	48	10	2. OP nach 20 h
III 85% Hd.	1	42	10	12 h
	2	48	8	70 min
	3	44	8	60 min
	4	44	7	20 h
	5	45	5	7 h
IV 92% Hd.	1	48	7	20 min
	2		6	30 min
	3	48	4,5	50 min
	4	43	3,5	3 h
	5	43	0	70 min
	6	44	0	30 min

Tabelle 2: Überlebenszeit nach extremer Hämodilution

3.2.3. Blutgasanalyse

Die Blutgase wurden bei 37° C gemessen und auf Standardbedingungen (pH = 7,4) korrigiert. Der Sauerstoffpartialdruck wurde nur bei den Gruppen I, II und III untersucht.

Arterieller Sauerstoffpartialdruck

Wie in der ersten Versuchsreihe kommt es in allen Gruppen nach Hämodilution zunächst zu einem geringen, nach einer Stunde zu einem steilen Anstieg des Sauerstoffpartialdrucks. (Abb. 14 unten u. Tab. 5). Das Blut ist hierbei fast vollständig mit Sauerstoff gesättigt (97-98,5%).

Venöser Sauerstoffpartialdruck

Nach Hämodilution fällt der Sauerstoffpartialdruck in allen Gruppen ab. (Abb. 14 unten). Dabei zeigt sich, daß er umso tiefer sinkt, je ausgeprägter die Hämodilution wird. Bei 45% Hämodilution beträgt der Abfall des pO_2 nach Hämodilution 15%, nach einer Stunde 35%.

Bei 70% Hämodilution sind es direkt nach Austausch schon 33%, nach einer Stunde 43%.

Bei 85% Austausch schließlich fällt der pO_2 nach Hämodilution um 61% auf 15 mm Hg; während der ersten Stunde kommt es zu keinem weiteren Absinken.

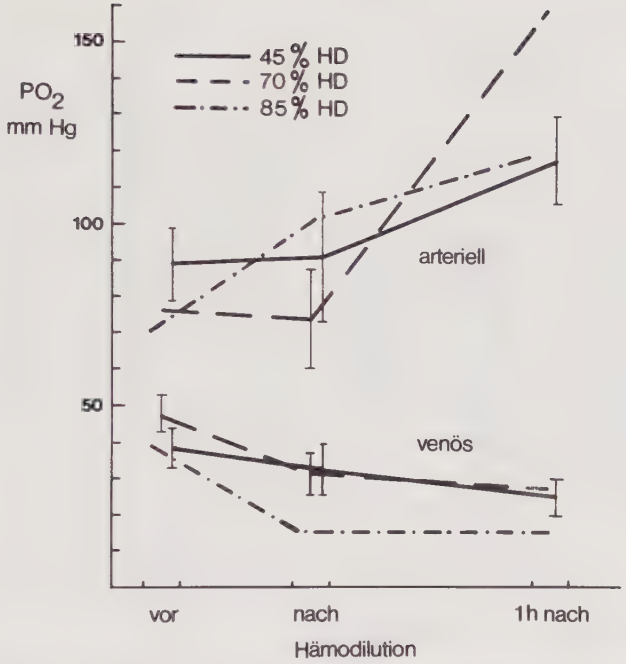

Abb. 14: Arterieller und venöser Sauerstoffpartialdruck bei extremer Hämodilution ($\bar{x}$ und s).

3.2.4. Sauerstoffträger

Infolge des Blutaustauschs fällt das Erythrozyten-Hämoglobin parallel zum Hämatokrit ab, während gleichzeitig der Plasma-Hämoglobingehalt entsprechend der zugeführten Menge an Hb-Lösung ansteigt (Abb. 15 u. Tab. 10). Man findet demnach mit zunehmender Hämodilution einen asymptotischen Rückgang der Gesamt-Hämoglobinkonzentration auf den Wert des Plasma-Hämoglobins bzw der Hb-Lösung.

Bei einem Ausgangswert von durchschnittlich 14,6 g Hämoglobin je 100 ml Blut erfolgt nach 45% Hämodilution zunächst ein starker Abfall des Hämoglobins auf 11,7 g%. Jedoch schon ab 70% Hämodilution kommt es zu keiner weiteren wesentlichen

Abnahme des Gesamt-Hämoglobins mehr. Umso mehr ändern sich die Hämoglobinfraktionen untereinander.

Während in Gruppe I gerade ein Viertel des Gesamt-Hämoglobingehalts auf die Hb-Lösung fällt, ist es in Gruppe II schon die Hälfte. In Gruppe III werden 69% und in Gruppe IV 78% des Gesamt-Hämoglobins durch die Hb-Lösung geliefert, 22% stammen noch aus den Erythrozyten. Allerdings ist nicht das gesamte infundierte Hämoglobin zum Sauerstofftransport befähigt, da ein Teil zu Methämoglobin oxidiert ist. Nach Abzug dieser Fraktion stehen somit bei 45% Hämodilution insgesamt 11,2 g% Sauerstoff transportierendes Hämoglobin zur Verfügung, ab 70% Hämodilution sind es zwischen 8,4 und 7,6 g%. Ebensoviel Hämoglobin (8,3 g%) weist die Oxypolygelatinegruppe nach 45% Hämodilution auf, die damit einer 70% Hämodilution mit Hb-Lösung entspricht, wenn man sich an der Menge aller Sauerstoffträger orientiert.

3.2.5. Sauerstoffbindungskapazität

Die Sauerstoffbindungskapazität beträgt vor Hämodilution 19,4 ml/dl. Entsprechend der Abnahme der Hämoglobinkonzentration fällt sie nach 45% Hämodilution rasch auf 14,8 ml/dl, um dann ab einer Hämodilution von 70% nur noch geringfügig von 11,0 ml/dl auf 9,5 ml/dl bei 92% Hämodilution abzunehmen. Eine 45% Hämodilution mit Oxypolygelatine weist mit 11,1 ml/dl eine identische Sauerstoffbindungskapazität auf wie eine 70% Hämodilution mit Hb-Lösung. Allerdings wird bei Oxypolygelatine der gesamte Sauerstoff an Erythrozyten-Hämoglobin gebunden, während bei 70% Hämodilution mit Hb-Lösung nur 62% an Erythrozyten-Hb, die restlichen 38% an Hb-Lösung gebunden sind. Abb. 16 zeigt, wie mit zunehmender Hämodilution der Anteil der Hb-Lösung am Sauerstofftransport steigt auf Kosten des Erythrozyten-Hämoglobins.

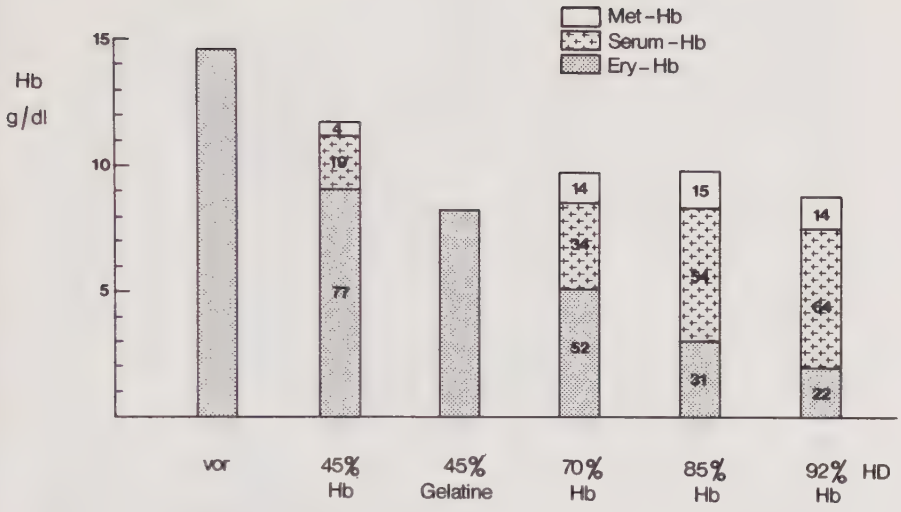

Abb. 15: Hämoglobinfraktionen vor und nach Hämodilution mit Hb-Lösung Typ A und Oxypolygelatine. In Zahlen der prozentuale Anteil der jeweiligen Hämoglobinfraktion am Gesamt-Hb.

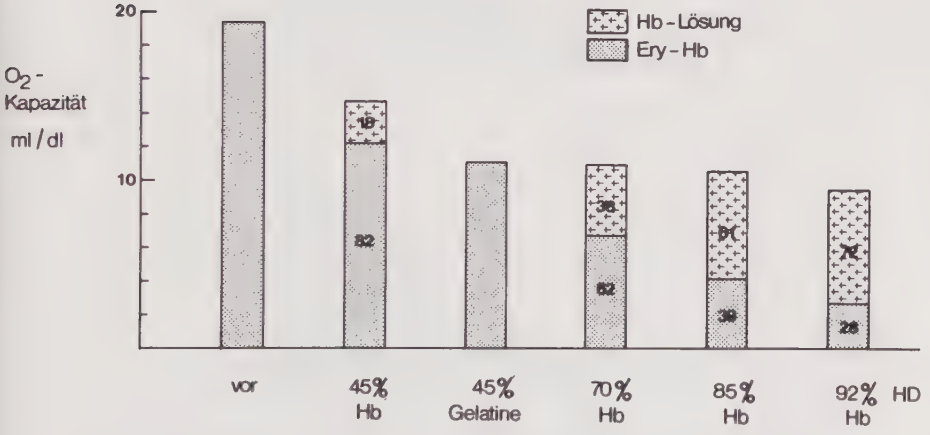

Abb. 16: Sauerstoffbindungskapazität des Erythrozyten-Hämoglobins und der Hb-Lösung vor und nach Hämodilution mit Hb-Lösung Typ A und Oxypolygelatine. In Zahlen der prozentuale Anteil der jeweiligen Hämoglobinfraktion an der gesamten O_2-Kapazität.

3.2.6. Sauerstoffabgabe

Die Sauerstoffversorgung des Gewebes hängt nicht nur davon ab, wieviel Sauerstoff im Blut transportiert werden kann, sondern insbesondere davon, inwieweit das Hämoglobin in der Lage ist, den gebundenen Sauerstoff in der Peripherie abzugeben. Aufgrund der verschiedenen Sauerstoffbindungskurven (Abb. 2) unterscheiden sich hier Rattenblut und Hb-Lösung erheblich voneinander. Abb. 17 a-c veranschaulicht die Sauerstoffabgabe aus Erythrozyten-Hämoglobin und Hb-Lösung bei unterschiedlichen venösen Sauerstoffpartialdrücken bei 45%, 70% und 85% Hämodilution.

Bei 45% Hämodilution beteiligt sich die Hb-Lösung zunächst nur sehr wenig an der Sauerstoffabgabe. So stammen in einem physiologischen Bereich des venösen Sauerstoffpartialdrucks zwischen 40 mm Hg und 25 mm Hg gerade 8,3 - 9% der gesamten Sauerstoffabgabe aus der Hb-Lösung. Dieser Anteil nimmt mit sinkendem Sauerstoffpartialdruck zu. Die höchste Sauerstoffabgabe erfolgt, wenn der pO_2 gegen 0,0 mm Hg geht. Von der gesamten Sauerstoffabgabe stammen dann 17% aus der Hb-Lösung.

Naturgemäß findet man ein äquivalentes Verhalten auch bei 70% und 85% Hämodilution. Allerdings ist hier die Beteiligung schon bedeutend größer.

Bei 70% Hämodilution werden 37% des gesamten Sauerstoffs an die Hb-Lösung gebunden. Bei einem Sauerstoffpartialdruck zwischen 40 mm Hg und 25 mm Hg stammen konstant 20% aus der Hb-Lösung.

Bei 85% Hämodilution transportiert die Hb-Lösung schon 61% des gesamten Sauerstoffs, nur noch 39% sind an Erythrozyten-Hämoglobin gebunden. Trotzdem wird noch der überwiegende Teil des Sauerstoffs bei einem venösen

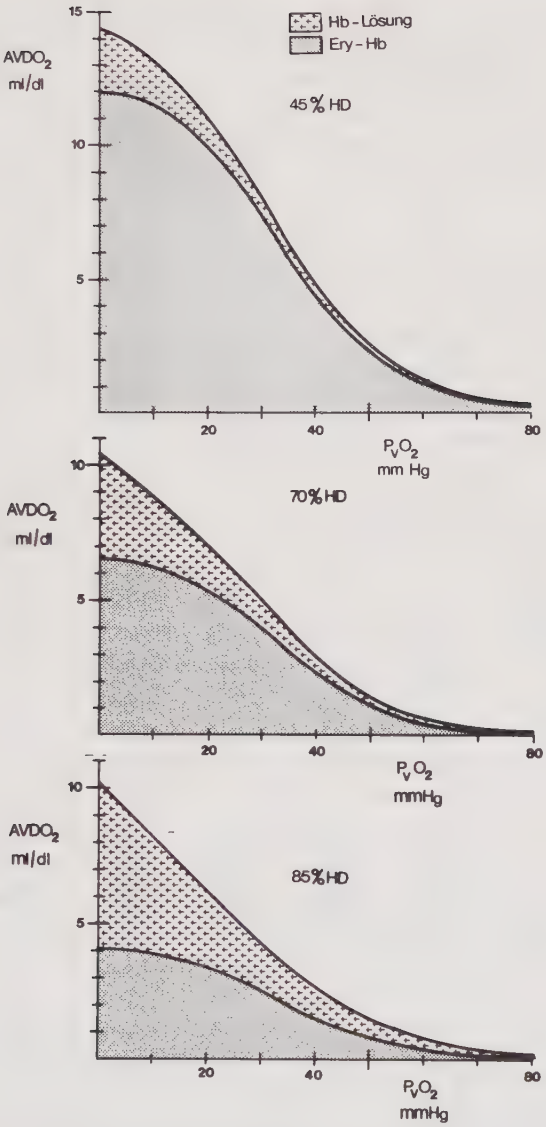

Abb. 17 a–c: Sauerstoffabgabe bei unterschiedlichem venösen pO_2 aus Erythrozyten-Hb (punktiert) und Hb-Lösung (Kreuze) nach 45%, 70% und 85% Hämodilution.

Sauerstoffpartialdruck zwischen 40 mm Hg und 25 mm Hg von den Erythrozyten abgegeben, nur 41% stammen aus der Hb-Lösung. Bei einem weiteren Abfall des Sauerstoffpartialdrucks können allerdings noch erhebliche Mengen Sauerstoff aus der Hb-Lösung mobilisiert werden, während das Erythrozyten-Hämoglobin fast schon seinen gesamten Sauerstoff abgegeben hat.

Die Sauerstofftransportkapazität bleibt ab einer Hämodilution von 70% unverändert. Trotzdem verringert sich die Sauerstoffabgabe umso mehr, je höher der Anteil der Hämoglobinlösung am Gesamt-Hämoglobin wird. Eine konstante Sauerstoffabgabe ist trotz identischem arteriellem Sauerstoffgehalt nur durch einen Abfall des venösen pO_2 zu erreichen.

Abb. 18 a-c und Tab. 11 zeigen das Verhalten des venösen Sauerstoffpartialdrucks, der O_2-Extraktions aus Erythrozyten-Hb und Hb-Lösung und die entsprechende Sauerstoffabgabe bei unterschiedlicher Hämodilution. Zusätzlich ist der Sauerstoffgehalt des arteriellen Blutes eingetragen, um einen Eindruck über die Sauerstoffausschöpfung bzw die Sauerstoffreserve zu vermitteln. Trotz abnehmendem arteriellem Sauerstoffgehalt bleibt die Sauerstoffabgabe vor Hämodilution, nach 45% und nach 85% Austausch mit 7,1 bis 7,8 ml O_2/ 100 ml Blut beinahe unverändert. Dafür sinkt der venöse Sauerstoffpartialdruck von 38 mm Hg vor Hämodilution auf 33 mm Hg bei 45% Austausch bis auf schließlich 15 mm Hg bei 85% Hämodilution. Dies bewirkt eine zunehmende Sauerstoffausschöpfung, die allerdings wegen der unterschiedlichen O_2-Affinität der Hb-Lösung und der Erythrozyten verschieden ausgeprägt ist. Bei 45% Hämodilution geben die Erythrozyten 53% ihres Sauerstoffs ab, die Hb-Lösung nur 24%. Bei 85% Hämodilution wird aus den Erythrozyten fast der gesamte Sauerstoff freigesetzt, aus der Hb-Lösung erst 54%. Hier stammt jeweils die Hälfte der Sauerstoffmenge aus den Erythrozyten bzw. der Hb-Lösung.

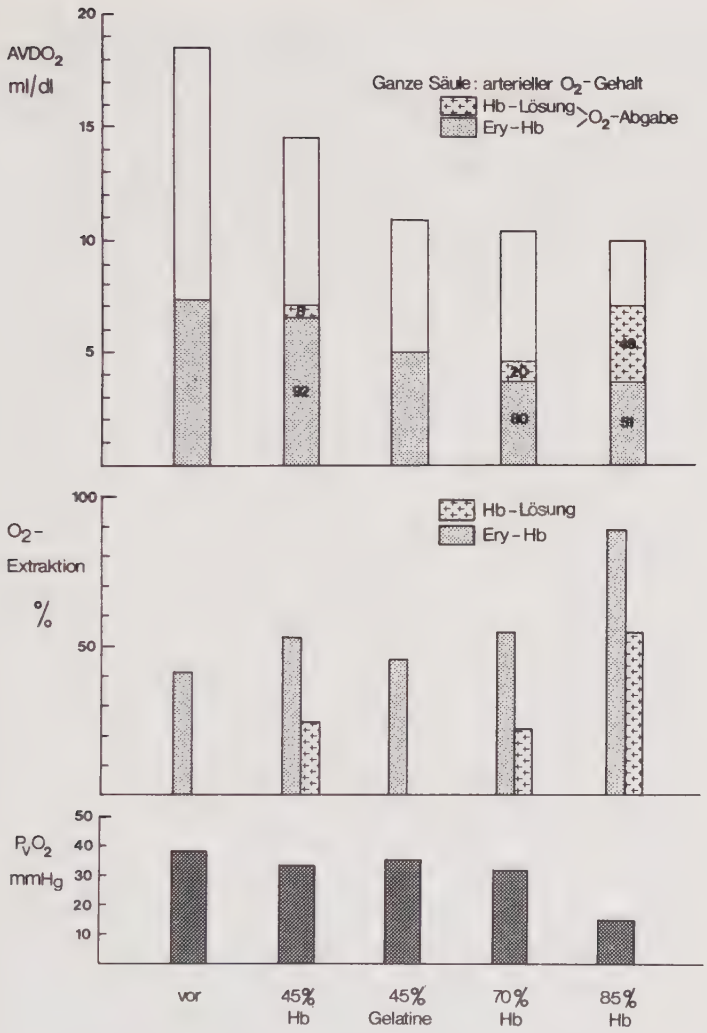

Abb. 18 a: Arterieller O_2-Gehalt und O_2-Abgabe aus Ery-Hb und Hb-Lösung. In Zahlen der prozentuale Anteil an der gesamten O_2-Abgabe.

b: O_2-Extraktion aus Ery-Hb und Hb-Lösung.

c: venöser pO_2. Jeweils vor und direkt nach limitierter und extremer Hämodilution mit Hb-Lösung Typ A und Oxypolygelatine.

Bei Oxypolygelatine und 70% Hämodilution sinkt die Sauerstoffabgabe auf 5,0 bzw 4,6 ml O_2/ 100 ml Blut. In beiden Gruppen weist die Konzentration an Sauerstoff transportierendem Hämoglobin (Abb. 15) und der arterielle Sauerstoffgehalt (Abb. 18a) etwa das gleiche niedrige Niveau auf. Bei Oxypolygelatine aber bleibt der venöse Sauerstoffpartialdruck mit 36 mm Hg fast so hoch wie vor Hämodilution, während er bei 70% Austausch auf 32 mm Hg abfallen muß.

4. Diskussion der Methodik

Versuchsplanung und Versuchsablauf

Versuche mit Hämoglobinlösungen wurden bisher vor allem an Hunden (COLT 1978, ENDRICH et al. 1974, GREENBURG et al. 1979, HOLDEFER et al. 1973, 1976, JESCH et al. 1975, KAPLAN et al. 1975, MESSMER et al. 1977 u. 1978, NEES et al. 1978, PESKIN et al. 1969, RABINER et al. 1975, 78, SCHIER et al. 1973, SIMMENDINGER et al. 1974, SUNDER-PLASSMANN et al. 1973, 75), Schweinen (ADERHOLD 1976, BAUR et al. 1978, GÖBEL-SCHLATTHOLD 1979, LENZ et al. 1980, MILLING 1973, STÄHLER 1977, UNSELD 1972, 1973, 1975, 1976), Kaninchen (SCHIER et al. 1976, TEISSEIRE et al. 1977) und Affen (BIRNDORF et al. 1970, MOSS et al. 1976, ROSEN et al. 1979) durchgeführt, nur relativ selten wurden Ratten verwandt (De Venuto et al. 1977a, 1979a, Förster et al. 1977, SCHNEIDER et al. 1976). Dabei bietet sich die Ratte als Versuchstier immer dann an, wenn es wie in diesem Versuch darum geht, sich mit relativ geringem technischem und finanziellem Aufwand eine erste Orientierung über die Eigenschaften neuer Substanzen zu verschaffen.

Wie schon von mehreren Untersuchern wurde die A. carotis communis als Zugang zum Gefäßsystem gewählt. (BORK et al. 1975, KING et al. 1966, POPOVIC et al. 1960, VAUPEL et al. 1979). Sie ist einfach zu präparieren, kann mit herkömmlichen Kathetern punktiert werden und eignet sich wegen ihres großen Lumens und ihrer herznahen Lage besonders zur Messung des zentralen Blutdrucks und zum Austausch größerer Blutmengen. Demgegenüber sind andere Zugänge zB. über die Schwanzarterie (KING et al. 1966, PEPELKO et al. 1975) oder über die A. femoralis (GUY et al. 1974, ILUCEV 1974, MONDELEWSKI et al. 1974) wegen ihres kleineren Durchmessers für die zentrale Blutdruckmessung oder den Austausch

größerer Volumina weniger vorteilhaft. Zudem bilden sich in den hierfür notwendigen feinen Kathetern bei nicht heparinisiertem Tier leicht Blutgerinsel, die das Lumen verstopfen.

Auf eine Heparinisierung der Tiere wurde in diesem Versuch bewußt verzichtet, um Untersuchungen im Serum vornehmen zu können und um die Wundheilung nicht zu gefährden. Möglicherweise bildeten sich dadurch Thromben an der Katheterspitze, die zumindest für einen Teil der bei der histopathologischen Untersuchung beobachteten infarktähnlichen Nekrosen verantwortlich sein könnten. Dagegen spricht allerdings, daß sich im Infarktgebiet keine Embolien nachweisen ließen (DEIBLER, Diss. in Vorber. voraussichtl. 1983).

Um trotz unterschiedlichen Körpergewichts bei allen Tieren den gleichen Grad der Blutverdünnung zu erzielen, wurde ein Verdünnungsplan erstellt, dem ein Blutvolumen von 7% des Körpergewichts (DRIESSEN et al., 1979, HAGEMANN 1960) und in der ersten Versuchsreihe eine beabsichtigte Hämodilution um 35% zugrunde lagen. (Tab. 3). In vivo erzielte man damit eine Blutverdünnung um ca. 45%, da physiologische Volumenveränderungen, die im Verlauf des Austauschvorgangs auftraten, in der Berechnung nicht berücksichtigt werden konnten, wie zB. ein Einströmen von interstitieller Flüssigkeit infolge der kolloidosmotischen Aktivität der Hämoglobinlösung oder einer verminderten Flüssigkeitausscheidung über die Nieren infolge Blutdruckabfalls (KUGLER 1982). Die geringe Standardabweichung des Hämatokrits nach Hämodilution, die nicht höher ist als bei den Ausgangswerten, weist aber auf die gute Reproduzierbarkeit der Methode hin.

In Vorversuchen zeigte sich, daß bei 300 g schweren Ratten Blutabnahmen bis zu 3 ml vom Kreislauf im allgemeinen gut tolieriert werden, während Entnahmen von 5-7 ml nicht überlebt wurden. Das Blut wurde deswegen in kleinen Schritten von 1-3 ml ausgetauscht (GUY 1974). Bis zu einer Hämodilution um 45% wurden die mit dem Austausch verbundenen Volumenschwankungen vom Kreislauf kompensiert. Bei extremer Hämodilution jedoch scheint die Belastung des Kreislaufs durch die häufigen Austauschvorgänge so groß zu werden, daß die intraoperative Mortalität sprunghaft anstieg (DEIBLER Diss. in Vorbereitung). Die Ursache hierfür muß in erster Linie in der Methode gesucht werden, da bei anderen Autoren eine Hämodilution um 70% mit Albuminlösungen von allen Ratten überlebt wurden, und die Tiere nach 95% Hämodilution mit Hämoglobinlösungen immerhin erst nach 5 Stunden verstarben. In diesen Versuchen wurde über einen Katheter in der V. jug. ext. in Schritten von jeweils 1 ml ausgetauscht (DE VENUTO et al. 1977a, 1979a). Wir versuchten durch Anwendung unterschiedlicher Austauschmodi den Kreislauf so wenig wie möglich zu belasten, indem über die A. carotis langsam kontinuierlich entblutet wurde, während gleichzeitig das Blutersatzmittel in gleicher Menge über die V. jug. ext. zugeführt wurde. In einem weiteren Versuch wurde in 40 Schritten à 1 ml über die A. carotis ausgetauscht. Durch keine dieser Maßnahmen ließ sich jedoch die Mortalitätsrate senken oder die Überlebenszeit verlängern. Möglicherweise stellt die verminderte cerebrale Durchblutung nach Unterbindung der punktierten Arteria carotis eine so große zusätzliche Belastung dar, daß die bei jedem Austauschvorgang kurzfristig auftretenden Blutdruckabfälle nicht mehr toleriert werden können. Als weitere Ursache müssen die bei der histopathologischen Untersuchung festgestellten infarktartigen Nekrosen in Betracht gezogen werden. Diese könnten durch

abgeschwemmte Thromben hervorgerufen worden sein, die sich möglicherweise an der Katheterspitze gebildet hatten. Wie schon früher erwähnt, ließen sich jedoch keine Embolien im Infarktgebiet nachweisen (DEIBLER Diss. in Vorber. voraussichtl. 1983).

Blutgasanalyse

Für die Blutgasanalyse wird das Blut üblicherweise in Kunststoffspritzen gesammelt, deren Totraum mit verdünnter Heparinlösung gefüllt ist. Die geringe Menge an Heparin beeinflußt dabei das Meßergebnis kaum (SOUTTER et al. 1976). In Eiswasser können Blutproben bis zu 4 Stunden aufbewahrt werden, ohne daß sich hierdurch die Blutgase oder der pH wesentlich ändern. Auch die zur Messung notwendige Wiedererwärmung auf 37° C bleibt nahezu ohne Einfluß auf die Meßergebnisse (BORK et al. 1975, FEUERLEIN 1972).

Die Blutgasanalyse wurde mit dem AVL Blutgasanalysator durchgeführt, der sich durch eine hohe Meßgenauigkeit auszeichnet, insbesondere auch dann, wenn nur kleine Blutmengen zur Verfügung stehen (SOUTTER et al. 1976). Die bei 37° C gemessenen Werte für pO_2 wurden nach der Formel von SEVERINGHAUS (1966) bzw. MARSONER et al. (1976) auf Standardbedingungen (T=37° C, pH=7,4) korrigiert. Der dort zugrunde gelegte Bohrfaktor $\Delta \log pO_2 = -0{,}48 \Delta pH$ wurde an menschlichem Blut ermittelt; er ist jedoch mit dem des Rattenblutes identisch (TUREK et al. 1972). Eine Korrektur des Base Excess kann wegen seines geringen Einflusses unterbleiben (MARSONER et al. 1976, SEVERINGHAUS 1966).

Berechnungen

Die Sauerstoffsättigung steht über die Sauerstoffbindungskurve mit dem Sauerstoffpartialdruck in Beziehung. Diese ist zum einen charakterisiert durch ihren P_{50}, zum anderen durch ihren unterschiedlich steilen mehr oder weniger sigmoiden Verlauf, der die kooperative Natur der Sauerstoffbindung an Hämoglobin anzeigt. Sobald ein Sauerstoffmolekül an eine bestimmte Untereinheit des Hämoglobinmoleküls gebunden ist, erhöht sich die Wahrscheinlichkeit, daß auch an die benachbarten Untereinheiten Sauerstoff angelagert wird. Dieser Verlauf wird durch den Hill-Koeffizienten beschrieben. Beide Merkmale sind artspezifisch und zudem von vielen Faktoren wie zB. von der Temperatur und vom pH abhängig. Für einige Tierarten und auch für Hämoglobinlösungen wurden Sauerstoffdissoziationskurven bei Standardbedingungen erstellt. Mit ihrer Hilfe läßt sich bei Kenntnis des pO_2 bei Standardbedingungen die prozentuale Sauerstoffsättigung ermitteln. Für Rattenblut wurde die Dissoziationskurve von BORK et al. (1975) verwandt. Der dort gemessene p_{50} von 35,5 mm Hg wird auch von anderen Untersuchern bestätigt (GAHLENBECK et al. 1968, TUREK et al. 1972).

Zur Bestimmung der Sauerstoffsättigung der Hämoglobinlösungen stand nur für Typ A eine Sauerstoffbindungskurve zur Verfügung (RITTER, Diss. in Vorbereitung). Sie wurde auch für die Typen B, C und D verwandt. Der sich eventuell daraus ergebende Fehler ist jedoch sehr klein. Die O_2-Gesamtabgabe differiert bei 45% Hämodilution maximal um $\pm$ 2,2%, sofern der P_{50} der Hämoglobinlösungen in einem Bereich zwischen 11 mm Hg und 25 mm Hg liegt.

Der Sauerstoffgehalt des Blutes wurde aus der Hämoglobinkonzentration, der prozentualen O_2-Sättigung und der Hüfnerschen Zahl errechnet. Für Hämoglobinlösungen schwanken die Angaben in der Literatur hierüber zwischen

1,2 und 1,34 ml O_2/g Hb. (MESSMER et al. 1978, LOISSANCE et al. 1976, PESKIN et al. 1969, SUNDER-PLASSMANN et al. 1973 b, 1975, TEISSEIRE et al. 1977, UNSELD 1973). Bei den Berechnungen wurde eine Sauerstoffkapazität von 1,2 ml O_2/g Hb zugrunde gelegt, sodaß man davon ausgehen kann, daß es sich bei den Werten für die Sauerstofftransportkapazität und Sauerstoffabgabe aus den Hämoglobinlösungen jeweils um Minimalwerte handelt, die in Wirklichkeit durchaus positiver ausfallen könnten.

Obwohl von vielen Autoren durch getrennte Messungen des Sauerstoffgehaltes des Plasmas und des Vollblutes gezeigt werden konnte, daß sich die Hämoglobinlösungen am Sauerstofftransport beteiligen und auch Sauerstoff abgeben (ENDRICH et al. 1974, GREENBURG et al. 1979, KAPLAN et al. 1975, MESSMER et al. 1977, 1978, MOSS et al. 1976, RABINER et al. 1967, 1970, SIMMENDINGER et al. 1974, SUNDER-PLASSMANN et al. 1973b, TEISSEIRE et al. 1977, YAROSHKIN et al. 1978), wurde doch immer wieder beobachtet, daß sich die O_2-Affinität der Hämoglobinlösung offensichtlich nach Mischen mit Vollblut ändert (BONHARD 1976a, RABINER et al. 1975, SUNDER-PLASSMANN 1975). Es schien demnach nicht erlaubt, die Sauerstoffsättigung der Hämoglobinlösung nach Mischen mit Vollblut aus der in vitro erstellten Dissoziationskurve für reine Hämoglobinlösung zu ermitteln. Diese Beobachtungen wurden jedoch entweder an einfachen Hämoglobinlösungen gemacht oder an solchen, die mit 2,3 DPG angereichert waren. GREENBERG (1977) konnte zeigen, daß nach Hämodilution mit einer pyridoxalierten Hämoglobinlösung der gemessene P_{50} des Mischblutes mit dem für dieses Mischungsverhältnis theoretisch errechneten P_{50} übereinstimmt. Im Gegensatz dazu wurde bei einer mit 2,3 DPG angereicherten Hämoglobinlösung niedrigere P_{50} Werte gemessen als theoretisch errechnet. Dies beruht darauf, daß 2,3 DPG an das Hämoglobinmolekül reversibel gebunden ist und in vivo leicht abgespalten und ausgeschieden

wird. Infolge dessen fällt bei diesen Lösungen der P_{50} in vivo ab (BONHARD et al. 1976a, BENESCH et al. 1971, SUNDER-PLASSMANN et al. 1975). Pyridoxalphosphat wird jedoch irreversibel an das Hämoglobinmolekül gebunden, wodurch der P_{50} permanent erhöht bleibt (BENESCH et al. 1971).

Da sich offensichtlich der P_{50} der pyridoxalierten Hämoglobinlösung nach Hämodilution nicht ändert, war es erlaubt, die Sauerstoffsättigung der Hämoglobinlösung auch nach Mischen mit Vollblut mit Hilfe ihrer Dissoziationskurve zu ermitteln.

5. Diskussion der Ergebnisse

Limitierte Hämodilution

Die Sauerstoffversorgung des Gesamtorganismus unterteilt man nach LÜBBERS (1969) zweckmäßigerweise in drei Stufen ein:

1.) Die Sauerstoffaufnahme in der Lunge
2.) Den Sauerstofftransport durch das Blut und die Sauerstoffdiffusion durch die Kapillare ins Gewebe
3.) Die Gewebsatmung in den Mitochondrien.

Aus der Analyse des arteriellen Sauerstoffpartialdrucks lassen sich Rückschlüsse auf die Sauerstoffaufnahme in der Lunge gewinnen. Bei konstantem Atemgasgemisch ist der arterielle pO_2 in erster Linie abhängig von der Ventilation und der Diffusionskapazität der Lunge, aber auch von Verteilungsungleichheiten und rechts-links-Kurzschlüssen (BARTELS 1975).

Durch die oberflächliche Pentobarbitalnarkose (60mg/kg KG) kam es wie erwartet (BAEDECKER 1964, BENKE 1971) zu keiner wesentlichen Atemdepression oder arteriellen Hypoxie. Dies wird deutlich beim Vergleich des Ausgangswertes des arteriellen Sauerstoffpartialdrucks von durchschnittlich 86mm Hg mit dem pO_2 von nicht narkotisierten Ratten, der nach Angaben in der Literatur 90-97 mm Hg beträgt (ILUCEV 1974, KACZMARCZYK et al. 1972, PASCAUD et al. 1972, PEPELKO et al. 1975).

Besonders auffällig ist der schon häufig beobachtete Anstieg des Sauerstoffpartialdrucks nach Hämodilution (BLUMENSTEIN et al. 1978, KNORPP et al. 1970, MESSMER et al. 1978, ROSBERG 1979, SCHIER et al. 1973, SUNDER-PLASSMANN et al. 1973a, TEISSEIRE et al. 1977). Nach SCHIER et al. (1973) soll es sich hierbei um einen Barbiturat-Effekt handeln, wobei bei nachlassender Narkose der pO_2 ansteigt. Bei

dieser Annahme müßte jedoch der pO_2 nach einem und nach zwei Tagen ebenso niedrig sein wie der Ausgangswert, da die Tiere für die zweite Operation dieselbe Menge an Narkosemittel erhalten hatten.

Als weitere Ursache für den Anstieg des pO_2 nach Hämodilution mit onkotisch wirksamen Plasmaexpandern wird ein Einströmen von Flüssigkeit aus dem Interstitium diskutiert, wodurch die alveolo-kapilläre Diffusion erleichtert werden soll (ROSBERG 1979). Dieser Effekt dürfte in unserem Versuch keine Rolle gespielt haben, da eine solche Wirkung zumindest nach Infusion von Elektrolytlösung nicht zu erwarten ist. Gerade hier aber fiel der pO_2-Anstieg besonders deutlich aus.

Viel eher läßt sich der pO_2-Anstieg durch eine Hyperventilation erklären (KNORPP et al. 1970, TEISSEIRE et al. 1977). Die Atmung wird stimuliert durch einen Abfall des pH, einen Anstieg des pCO_2 und eine Verringerung des Sauerstoffgehalts des Blutes (BRYAN-BROWN 1976). Nach Hämodilution sinkt der O_2-Gehalt infolge eines Verlusts an Erythrozyten ab, wodurch ein kräftiger Reiz auf das Atemzentrum ausgeübt wird (TEISSEIRE et al. 1977). Gleichzeitig liegt in allen Gruppen eine deutliche metabolische Azidose vor (KAPPL 1982). Durch die Hyperventilation wird CO_2 aus den Alveolen ausgewaschen; dadurch kann die alveoläre Sauerstoffkonzentration ansteigen. Bei intakter alveolo-kapilärer Diffusionskapazität muß dann im arteriellen Blut der pO_2 zu- und der pCO_2 abnehmen (BRYAN-BROWN 1976). In der Tat findet man ein dem pO_2 genau entgegengesetztes Verhalten des pCO_2 (KAPPL 1982).

Der entscheidende Stimulus für die Ventilation geht hier entweder vom verminderten Sauerstoffgehalt des Blutes infolge Hämodilution aus oder von einer lokalen cerebralen Azidose infolge cerebraler Ischämie wie man sie auch nach Schädel-Hirn-Traumen findet. Keine Rolle hingegen spielen

eine allgemeine Azidose oder ein Anstieg des pCO_2. Dies wird daraus ersichtlich, daß auch nach einem bzw. nach zwei Tagen noch eine Hyperventilation vorliegt bei gleichzeitiger Alkalose und erniedrigtem pCO_2.

Für die Beurteilung der Hämoglobinlösungen kommt dem arteriellen pO_2 noch eine weitere wichtige Bedeutung zu: Der bei einfachen Hämoglobinlösungen beobachtete transkapilläre Abstrom bewirkt eine Erhöhung der onkotischen Aktivität im Interstitium, die möglicherweise eine Prädisposition für interstitelle Odeme, speziell Lungenödeme, darstellt (ENDRICH et al. 1974, SUNDER-PLASSMANN et al. 1975).

Weitere Ursachen, durch die ein Lungenödem entstehen könnte, sind eine schwere Anämie und Hypoxie (HOLDEFER et al. 1973, 1974) sowie ein onkotischer Druck der Hämoglobinlösung von weniger als 10 Torr (ZUCK in HOROWITZ et al. 1978). Insbesondere bei der Hämoglobinlösung Typ C, deren onkotischer Druck nur 5 Torr betrug, mußte deshalb mit Lungenödemen gerechnet werden. Ein Anstieg des Sauerstoffpartialdrucks schließt ein Lungenödem aber weitgehend aus.

Bei der Beurteilung des Sauerstofftransports und der Sauerstoffversorgung des Gewebes muß man sich die enge Beziehung zwischen Kreislauf und Sauerstoffgehalt bzw. -abgabe aus dem Hämoglobin vor Augen halten. Für den Sauerstoffverbrauch (VO_2) gilt:
$VO_2 = O_2$ Abgabe ($AVDO_2$) x Herzzeitvolumen (HZV).

Bei konstantem Sauerstoffverbrauch ist die $AVDO_2$ umgekehrt proportional zum HZV: Wird die Durchblutung erhöht, so wird das Sauerstoffangebot einfach weniger ausgenützt, die arterio-venöse Differenz des Sauerstoffgehalts wird kleiner. Umgekehrt wird bei einem Absinken des Herzzeitvolumens dem Hämoglobin mehr Sauerstoff entnommen, die $AVDO_2$ wird größer. Unter der Voraussetzung, daß auch in unserem Versuch, entsprechend den Angaben in der Literatur,

der Sauerstoffverbrauch sowohl nach Hämodilution mit kolloidalen Volumenersatzmitteln (CAREY 1971, JAN et al. 1977, NIGHTINGALE 1976, PETER et al. 1975) als auch nach Hämodilution mit Hämoglobinlösungen unverändert bleibt (JESCH et al. 1975, MESSMER et al. 1978, MOSS et al. 1976), kann die $AVDO_2$ als Parameter für das HZV dienen. Die im Folgenden gemachten Angaben zum Herzzeitvolumen beruhen also nicht auf direkten Messungen des HZV, sondern wurden aus der $AVDO_2$ abgeleitet.

Kommt es infolge einer Hämodilution zur Anämie, so kann der Verlust der Sauerstofftransportkapazität durch ein größeres Herzzeitvolumen und/oder durch eine vermehrte Ausschöpfung des reduzierten Sauerstoffgehalts kompensiert werden.

Eine normovolämische Anämie führt üblicherweise infolge Viskositätsverminderung, Vasodilatation, Senkung des peripheren Widerstandes und damit verbunden einem vermehrten venösen Rückfluß zur Erhöhung des Herzzeitvolumens (BRYAN-BROWN 1976, CAREY et al. 1970, LAKS et al. 1974, PETER et al. 1975, ROSEN et al. 1979, SUNDER-PLASSMANN et al. 1972). Dabei kann eine Hämodilution bis zu 50% alleine über eine verstärkte Durchblutung kompensiert werden (MESSMER 1976, MOSS et al. 1976, ROSBERG 1979, SUNDER-PLASSMANN et al. 1973b). Die Sauerstoffextraktion und der venöse pO_2 bleiben somit unverändert. Erst bei extremer Hämodilution kommt es zusätzlich zu einer vermehrten O_2-Ausschöpfung (KLOEVEKORN et al. 1971, MOSS et al. 1976). Dieses für eine isovolämische Hämodilution mit kristalloiden und kolloidalen Volumenersatzmitteln typische Verhalten zeigen auch die Kontrollösungen in unseren Versuchen: Der venöse pO_2 und die O_2-Extraktion bleiben konstant, die $AVDO_2$ nimmt ab. Bei unverändertem Sauerstoffverbrauch erfolgt die Kompensation alleine durch ein vergrößertes Herzzeitvolumen.

Demgegenüber bleibt bei isovolämischer Hämodilution mit Hämoglobinlösungen ein Anstieg des HZV aus. Die verminderte Sauerstofftransportkapazität wird durch eine erhöhte O_2-Extraktion kompensiert. Ganz ausgeprägt ist dies bei den Lösungen Typ C und D sowie in allen Hb-Gruppen eine Stunde nach Hämodilution. Die Sauerstoffausschöpfung nimmt so weit zu, daß die O_2-Abgabe sogar über den Ausgangswert ansteigt. Bei konstantem Sauerstoffverbrauch nimmt das HZV demnach ab.

Dieses paradoxe Verhalten des Herzzeitvolumens nach isovolämischer Hämodilution mit Hämoglobinlösungen wurde schon in zahlreichen Versuchen beobachtet (COLT 1978, JESCH et al. 1975, KAPLAN et al. 1975, MESSMER et al. 1977 und 1978, MOSS et al. 1976, ROSEN et al. 1979, SCHIER et al. 1976, SUNDER-PLASSMANN et al. 1973b, TEISSEIRE et al. 1977, UNSELD 1973).

Das Ausbleiben einer Durchblutungssteigerung bei schwerer Anämie kann auf zwei Mechanismen beruhen:

1. Der normale Stimulus auf das Herz fehlt
2. Das Herz kann auf den Stimulus nicht reagieren.

MOSS et al. (1976) vermuteten, daß eine kritische Hämoglobinkonzentration von 6 g% unterschritten werden muß, um das HZV zu stimulieren. Eine so ausgeprägte Anämie könne aber bei Austausch mit Hämoglobinlösungen, die selbst eine Hämoglobinkonzentration von über 6 g% aufweisen, nicht erzeugt werden. ROSEN et al. (1979) konnten jedoch zeigen, daß die Hämoglobinkonzentration per se offensichtlich nicht den entscheidenden Stimulus zur Erhöhung des HZV darstellt. Auch unsere Ergebnisse sprechen gegen eine solche Interpretation: In den Kontrollgruppen lagen die Hb-Spiegel mit 8,3 g% bzw 10,5 g% nach Hämodilution weit über dieser postulierten kritischen Grenze. Trotzdem nahm hier die Durchblutung deutlich zu.

Bekanntlich kann das Herz bei Hypovolämie oder schwerer myokardialer Hypoxie nicht mit einer Steigerung des HZV reagieren (SUNDER-PLASSMANN et al. 1972, ROSEN et al. 1979). Nach isovolämischer Hämodilution mit einfacher Hämoglobinlösung an Hunden beobachteten SUNDER-PLASSMANN et al. (1973abc) eine Hypovolämie und folglich eine Abnahme des HZV. Wurde hingegen das Doppelte der entnommenen Menge zugeführt, so stieg das HZV ebenso wie in der Kontrollgruppe mit Dextran an. Nach 1-2 Stunden jedoch entwickelte sich erneut eine Hypovolämie gefolgt von einer Abnahme des HZV. Ursache der Hypovolämie ist die kurze intravasale Verweildauer der einfachen Hämoglobinlösungen (HWZ 1,5 - 3,5 Stunden) infolge transkapillären Abstroms, rascher renaler Elimination und vermehrter Diurese (BIRNDORF et al. 1978, BONHARD 1973 u. 1975, DE VENUTO et al. 1979b, FRIEDMAN et al. 1978, SUNDER-PLASSMANN et al. 1975, UNSELD 1973).

In unserem Versuch wurden jedoch polymerisierte Hämoglobinlösungen verwandt, deren intravasale Halbwertzeit ca. 11 Stunden betrugen (KUGLER 1982). Da allerdings nur die Hämoglobinkonzentration und nicht das Blutvolumen gemessen wurden, ist eine Hypovolämie infolge Flüssigkeitsabstroms ins Interstitium trotz langer intravasaler Verweildauer des Hämoglobins theoretisch denkbar. Insbesondere bei der Lösung vom Typ C mit ihrem niedrigen onkotischen Druck von nur 5 mm Hg wäre damit zu rechnen gewesen. Der weitere Abfall des Hämatokrits eine Stunde und 1 Tag nach Hämodilution spricht allerdings für eine weitere Blutverdünnung und daher eher für einen Flüssigkeitseinstrom in das Gefäßsystem. Da außerdem die Hämodilution nicht streng isovolämisch, sondern ca 15% überbilanziert war, ist eine Hypovolämie unwahrscheinlich. Auch bei anderen Untersuchern blieb ein Anstieg des HZV trotz Normovolämie aus (ROSEN et al. 1979, UNSELD 1973).

MOSS et al. (1976) halten es weiterhin für möglich, daß das Herz infolge myokardialer Hypoxie nach Austausch-Transfusionen mit Hb-Lösung nicht in der Lage ist, die Frequenz oder das Schlagvolumen zu steigern. Dann wäre aber nicht zu erklären, wieso das HZV in den Kontrollgruppen vergrößert werden kann, obwohl dort das arterielle Sauerstoffangebot um 20% geringer ist. Außerdem konnte durch partiellen Austausch mit Hb-Lösungen bei Hunden, bei denen experimentell eine myokardiale Ischämie erzeugt wurde, die Infarktzone verkleinert und die Funktion des linken Ventrikels verbessert werden (FEOLA et al. 1979).

UNSELD (1973) beobachtete nach Infusion einer Hb-Lösung bei Normovolämie eine Abnahme des HZV und schloß daraus auf einen pharmakodynamischen Effekt des freien Hämoglobins. Auch ROSEN et al. (1979) postulieren Rezeptoren, die bei Anämie eine Durchblutungssteigerung veranlassen. Freies Hämoglobin könnte mit diesen Rezeptoren reagieren und die Interaktion zwischen ihnen und dem "anemic stimulus" blockieren. Was nun den adäquaten Reiz für diese Rezeptoren darstellt, ist in der neueren Literatur wieder in die Diskussion geraten und keineswegs geklärt. Im Gespräch sind unter anderem der Gewebe pO_2, Sauerstoffverbrauch, Gewebehypoxie mit Anfall saurer Stoffwechselprodukte, ein Abfall der Hämoglobinkonzentration bzw der Sauerstofftransportkapazität oder eine Verringerung der Viskosität (ROSEN et al. 1979).

Die Ergebnisse unserer Versuche deuten ebenfalls auf eine pharmakodynamische Komponente des Hämoglobins: Parallel mit der Elimination des Hämoglobins nach ein bzw zwei Tagen kommt es zu einem Rückgang der erhöhten $AVDO_2$, und damit bei konstantem O_2-Verbrauch zu einem Anstieg des HZV auf dieselben Werte wie bei den Kontrollgruppen.

Zusammenfassend kann festgehalten werden, daß in diesem Versuch eine Hämodilution mit Hämoglobinlösungen nicht zu dem erwarteten vergrößerten Herzzeitvolumen führte, sondern

daß die Verringerung der Sauerstofftransportkapazität durch eine Erhöhung der Sauerstoffextraktion kompensiert wurde. Die Gründe für diesen wichtigen Befund bleiben unklar und bedürfen noch weiterer Nachforschungen.

Eine vermehrte O_2-Extraktion kann nicht ohne Auswirkung auf die Sauerstoffversorgung des Gewebes bleiben, da dies ein Absinken des Sauerstoffpartialdrucks im Gewebe voraussetzt. Ob nun die O_2-Versorgung für alle Zellen ausreicht, kann man im Modell des Kroghschen Gewebszylinders am pO_2 am venösen Ende der Kapillare erkennen. Fällt hier der pO_2 unter einen kritischen Grenzwert ab, so ist der Diffusionsdruck für Sauerstoff nicht mehr groß genug, um auch die von der Kapillare entfernt liegenden Zellen zu erreichen. Es besteht hier bereits eine Hypoxie. Auf den Gesamtorganismus bezogen würde also der Sauerstoffpartialdruck des zentral-venösen Mischblutes einen gewissen Anhalt über den Zustand der Sauerstoffversorgung geben. Die Sauerstoffversorgung des Gesamtorganismus wäre demnach bei den Hämoglobingruppen schlechter als bei den Kontrollgruppen, insbesondere bei Typ C und D, bei denen ein besonders niedriger venöser pO_2 zu verzeichnen war. Dabei wird der Nutzen der Hämoglobinlösungen besonders fraglich, wenn man bedenkt, daß zwar 20% der gesamten Transportkapazität durch das Plasma-Hb gestellt wird, jedoch nur weniger als 10% des abgegebenen Sauerstoffs aus dieser Fraktion stammt. Der Vorteil der höheren Sauerstofftransportkapazität wirkt sich bei der O_2-Angabe kaum mehr aus und wird vollends durch den fehlenden Anstieg des HZV zunichte gemacht.

Der gemischt-venöse pO_2 alleine sagt allerdings wenig über die Sauerstoffversorgung der einzelnen Organe aus. Während manche Organe zu extremer O_2-Extraktion befähigt sind, wie zB. das Herz, bei dem es erst bei einem venösen pO_2 von weniger als 7 mm Hg zu Funktionsstörungen kommt

(BAUEREISEN 1975), tolerieren andere wie zB. die Nieren nur einen geringen Abfall des pO_2 (CAIN et al. 1978, MESSMER 1976). Es ist demnach nicht möglich, einen für alle Organe gültigen kritischen gemischt-venösen pO_2 anzugeben. Beim Menschen muß man jedoch ab einem Sauerstoffdruck von 20 mm Hg in einzelnen Organen mit Funktionseinschränkungen rechnen. Sie äußern sich im Ansteigen des Lactatspiegels als Hinweis auf eine anaerobe Stoffwechsellage bzw. eine lokale Hypoxie (BRYAN-BROWN 1976). Bei der Ratte dürfte dieser "kritische" pO_2 höher liegen, da sie doppelt so viel Sauerstoff metabolisiert wie der Mensch. Dies wird ersichtlich an einer im Vergleich zum Menschen rechts-verlagerten Sauerstoffdissoziationskurve (BARTELS 1964, SCHMIDT-NIELSON et al. 1955).

Um dem unterschiedlichen Sauerstoffbedarf der Organe Rechnung zu tragen, werden diese schon physiologischerweise, erst recht aber unter der Bedingung einer Hämodilution, sehr ungleich durchblutet. Aber nicht nur in der Makrozirkulation, sondern besonders auch in der Mikrozirkulation kommt es zu Veränderungen wie Ungleichverteilung der Erythrozyten auf die Kapillare und unterschiedliche Durchflußgeschwindigkeiten für Erythrozyten und Plasma. An Gefäßaufzweigungen bevorzugen die Erythrozyten das Gefäß mit der höheren Strömungsgeschwindigkeit und dem größeren Eingangsdurchmesser. Durch diesen Siebeffekt treten Kapillarhämatokritwerte zwischen 3% und 80% auf, sodaß manche Kapillare nur von Plasma durchströmt werden. Die Erythrozyten ordnen sich in der Mitte des Gefäßes an und weisen gegenüber dem Plasma eine sehr viel höhere Strömungsgeschwindigkeit auf, woraus sich eine dynamische Hämatokritverminderung sowie eine verkürzte Kontaktzeit für Erythrozyten innerhalb einer Kapillare ergeben (Fahraeus-Effekt). Aus diesen Gründen kommt dem im Plasma gelösten Sauerstoff im Bereich der Mikrozirkulation für die Sauerstoffversorgung der Gewebe eine große Bedeutung zu

(ZANDER 1978). Es ist leicht vorstellbar, welchen Nutzen hier eine Sauerstoff transportierende Flüssigkeit erbringen könnte:

1. Die Sauerstoffversorgung der Gebiete, deren Kapillare nur von Plasma durchströmt werden, könnte erheblich verbessert werden.

2. Während normalerweise der Sauerstoff vom Erythrozyten durch das Plasma zur Kapillarwand diffundieren muß, wozu ein gewisser Diffusionsdruck notwendig ist, sodaß die Sauerstoffabgabe bei niedrigem pO_2 nur sehr langsam vonstatten geht, kommt es in Anwesenheit von Hämoglobinlösung zu einer erleichterten Diffusion : Ein geringerer Diffusionsdruck würde ausreichen, um große Mengen Sauerstoff zu transportieren (TAM et al. 1978).

3. Durch den im Vergleich zu den Erythrozyten längeren und direkten Kontakt der Hämoglobinlösung zur Kapillarwand würde die O_2-Abgabe verbessert.

4. In Organen mit hoher Sauerstoffextraktion, wie zB. im Myokard und in minderperfundierten Gebieten, ist bei entsprechend niedrigem pO_2 das intraerythrozytäre Hämoglobin schon beinahe vollständig entladen, während die Hämoglobinlösung noch große Sauerstoffreserven besitzt, die bei so niedrigem pO_2 auch abgegeben werden können. Besonders solche Organe dürften von einer Hämoglobinlösung profitieren (FEOLA et al. 1979, KAPLAN et al. 1975, MESSMER et al. 1978, TAM et al. 1978).

In der Tat scheinen sich diese Erwartungen zu bestätigen, wenn man das Verhalten des Lactats als Parameter für die Sauerstoffversorgung der Gewebe betrachtet: Während sich die Lactatspiegel in den Kontrollgruppen verdoppeln, bleibt er bei den Hämoglobinlösungen vom Typ A und B im Bereich der Ausgangswerte. Demnach scheinen die

Lösungen Typ A und B einen so günstigen Einfluß im Bereich der Mikrozirkulation auf die Sauerstoffversorgung der Gewebe ausgeübt zu haben, daß es trotz niedrigerem zentralvenösem Sauerstoffdruck zu weniger hypoxischen Gebieten mit anaerober Stoffwechsellage gekommen zu sein scheint als bei den Kontrollgruppen. Mit der Elimination der Hämoglobinlösungen nach einem Tag steigt das Lactat an, die Stoffwechsellage verschlechtert sich, obwohl der zentralvenöse pO_2 wieder höher ist.

Bei den Lösungen vom Typ C und D konnte ein positiver Effekt auf die Mikrozirkulation, selbst wenn er bestanden haben sollte, die ungünstigen Auswirkungen auf die Makrozirkulation nicht kompensieren: Es entwickelte sich eine ausgeprägte Gewebshypoxie mit hohen Lactatspiegeln.

Diese Ergebnisse werden durch die Mortalitätsrate in den einzelnen Gruppen unterstützt. Die Hämoglobinlösungen vom Typ A und B weisen eine etwas niedrigere Rate auf als die Kontrollgruppen. Besonders ungünstig fiel die Überlebensquote bei den Lösungen vom Typ C und D aus (DEIBLER Diss. in Vorber.).

Die Ergebnisse aus den Versuchen einer limitierten isovolämischen Hämodilution mit unterschiedlichen Hämoglobinlösungen lassen sich wie folgt zusammenfassen: Obwohl die Hämoglobinlösungen insgesamt nur wenig Sauerstoff abgeben und der gemischt-venöse Sauerstoffpartialdruck infolge eines fehlenden Anstiegs des Herzzeitvolumens um 40% abnimmt, scheinen sie herkömmlichen Volumenersatzmitteln dadurch überlegen zu sein, daß sie

- Organe mit hoher Sauerstoffextraktionsfähigkeit und minderperfundierte Bezirke mit Sauerstoff beliefern und
- im Bereich der Mikrozirkulation die Sauerstoffdiffusion zwischen Erythrozyten und Kapillarwand erleichtern.

Insofern kann ein günstiger Effekt besonders bei der Initialtherapie des Schocks mit seinen charakteristischen Veränderungen in der Mikrozirkulation erwartet werden.

Dies gilt jedoch nur für die Hämoglobinlösungen vom Typ A und B, während die Lösungen C und D den Kontrollösungen deutlich unterlegen waren.

Extreme Hämodilution

Die Überlebenszeit sank mit zunehmender Hämodilution drastisch ab. Immerhin überlebte aber ein Tier mit einem Hämatokrit von 3,5% über 3 Stunden und damit nur wenig kürzer als Ratten in einem ähnlichen experimentellen Design (DE VENUTO et al. 1977a). Zwei vollkommen "blutleere" Ratten (Hkt 0%) schließlich überlebten 30 bzw. 70 Minuten, wobei allein die Austauschzeit über 70 Minuten betrug. Diese Ergebnisse zeigen, daß die Hämoglobinlösung in der Lage ist, für eine gewisse Zeit die Sauerstoffversorgung alleine zu übernehmen.

Besonders interessant ist die Frage, ob die Tiere schließlich an den Folgen der Kreislaufbelastung durch den langwierigen Austauschprozeß oder an einer Hypoxie gestorben sind. MOSS et al. (1976) fanden in Versuchen an Affen, daß der Sauerstoffbedarf, die Sauerstoffabgabe und das Herzzeitvolumen vor und nach Totalaustausch mit Hämoglobinlösung konstant blieben, während der venöse pO_2 mit zunehmender Hämodilution sank. Auch in unseren Versuchen beobachteten wir dasselbe Verhalten: Vor Hämodilution, nach 45% und nach 85% Hämodilution betrug die Sauerstoffabgabe konstant ca 7 ml/dl, während der venöse pO_2 von 38 mm Hg vor Hämodilution auf 15 mm Hg bei 85% HD sank. (Abb. 18a und c). Wie aus Abb. 19 hervorgeht, kann auch nach Totalaustausch noch dieselbe Menge Sauerstoff von der Hämoglobinlösung abgegeben werden. Allerdings müßte dazu der venöse pO_2 auf 5-10 mm Hg abfallen.

Um den Stoffwechsel in Gang zu halten, benötigen die Mitochondrien einen Sauerstoffdruck von 2-5 mm Hg (GUYTON 1976, BRYAN-BROWN 1976). Für den Sauerstoff-transport von den Erythrozyten zu den Mitochondrien ist ein Diffusionsgefälle zwischen 5 und 20 mm Hg notwendig, je nach Entfernung und Stoffwechselaktivität der Zelle, sodaß bei einem venösen pO_2 unter 20 mm Hg die Versorgung aller Zellen nicht mehr sichergestellt ist (BRYAN-BROWN 1976). Wie schon früher diskutiert wurde, scheint jedoch in Anwesenheit von Hämoglobinlösung ein geringerer pO_2 toleriert zu werden. Hunde überlebten einen Totalaustausch mit Hämoglobinlösung, obwohl der zentralvenöse pO_2 dabei auf 5 mm Hg abfiel (TAM et al. 1978). Ratten zeigten nach isovolämischer Hämodilution um 93% ein normales Verhalten, starben allerdings nach fünf Stunden, nachdem so viel Hämoglobin ausgeschieden war, daß die Gesamt-Hämoglobin-konzentration nur noch 1,3 g% betrug (DE VENUTO et al. 1977a). Leider wurden bei diesem Versuch keine Blutgase bestimmt. Aus der Angabe jedoch, daß der P_{50} nach dem Austausch 13,5 mm Hg und die Sauerstofftransportkapazität ca 9 ml/dl betrugen, läßt sich überschlagsweise abschätzen, daß der venöse pO_2 allerhöchstens 10 mm Hg betragen haben konnte.

Diese Befunde deuten darauf hin, daß in Anwesenheit von Hämoglobinlösung eine ausreichende Sauerstoffversorgung auch schon bei sehr niedrigem pO_2 möglich ist und machen es wahrscheinlich, daß die Tiere in unseren Versuchen eher an den Folgen der Kreislaufbelastung als infolge einer Gewebshypoxie gestorben sind.

Bei physiologischem pO_2 tragen die Hämoglobinlösungen aber nur wenig zur Sauerstoffversorgung bei. Im Einklang mit anderen Untersuchungen werden nennenswerte Mengen an Sauerstoff aus den getesteten Lösungen erst dann freigesetzt, wenn das Erythrozyten-Hämoglobin schon über 50% entsättigt

ist (DE VENUTO et al. 1979b, ENDRICH et al. 1974, KAPLAN et al. 1975, MESSMER et al. 1976, 77, 78, TEISSEIRE et al. 1977) oder bei sehr niedrigem Hämatokrit (ENDRICH et al. 1974, GREENBURG et al. 1979, KAPLAN et al. 1975, LOISANCE et al. 1976, MOSS et al. 1976, RABINER et al. 1970). Aber auch hier, bei Hämatokritwerten von 7,5% stammt noch über die Hälfte der gesamten O_2-Abgabe aus den verbleibenden Erythrozyten. Die Ursache hierfür liegt zum einen in der hohen Sauerstoffaffinität dieser Präparationen, zum anderen an einem niedrigen Hill-Koeffizienten als Ausdruck einer verminderten kooperativen Bindung des Sauerstoffs an das Hämoglobinmolekül.

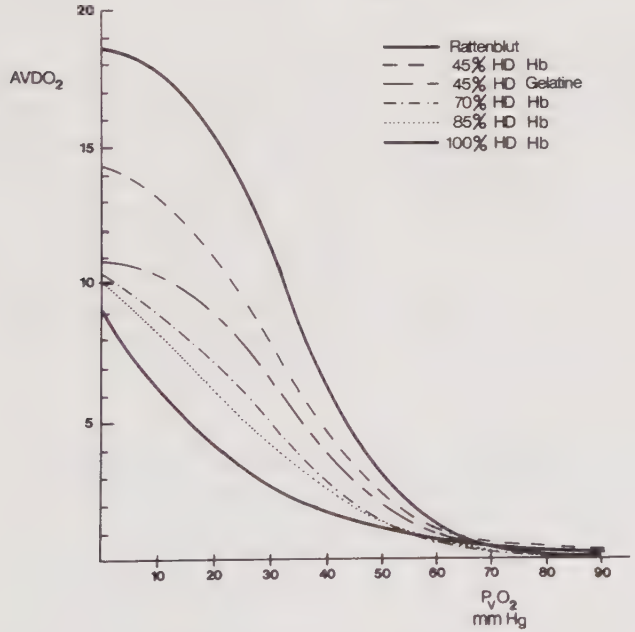

Abb. 19: Sauerstoffabgabe bei unterschiedlichem venösem Sauerstoffpartialdruck für Rattenblut und reine Hb-Lösung Typ A sowie für die in den Versuchen benützen Hämodilutionen.

Die Bedeutung des P_{50} und des Hill-Koeffizienten für die Sauerstoffabgabe soll anhand der Abb. 19 demonstriert werden. Nach Austausch mit einer Hämoglobinlösung mit hoher O_2-Affinität fällt der P_{50} des Mischblutes ab (DE VENUTO et al. 1977a, ENDRICH et al. 1974, MOSS et al. 1976, SUNDER-PLASSMANN et al. 1973 abc), während er bei Verwendung herkömmlicher Volumenersatzmittel beinahe konstant bleibt (DE VENUTO et al. 1977a, MESSMER 1976a). Die Auswirkung auf die Sauerstoffabgabe wird deutlich beim Vergleich der Gelatinekurve mit der Gruppe II (70%). Beide haben fast identische O_2-Transportkapazitäten. Jedoch muß der pO_2 bei der Hämoglobin-Gruppe weiter absinken, damit dieselbe Menge an Sauerstoff abgegeben werden kann.

Der Einfluß des Hill-Koeffizienten auf die O_2-Abgabe läßt sich deutlich an den Kurven für reine Hämoglobinlösung bzw der Gelatinegruppe demonstrieren: Hier findet man die für Blut typische sigmoide Dissoziationskurve, deren größte Steigung sich im Bereich des physiologischen venösen pO_2 befindet. Bei der Hämoglobinlösung dagegen ist der sigmoide Charakter der Kurve aufgehoben. Die größte Steigung und damit die höchste O_2-Abgabe wird bei einem pO_2 von 0 mm Hg erreicht, während im Bereich des physiologischen pO_2 nur wenig Sauerstoff freigesetzt werden kann.

Während einfache und pyridoxalierte Hb-Lösungen einen normalen Hill-Koeffizienten von ca 2,6 aufweisen, sinkt er nach Vernetzung auf Werte um 1,0 ab. Zugleich fällt der P_{50} auf 4-11 mm Hg. (BONHARD 1976a, HOROWITZ et al. 1978, MESSMER et al. 1978, SUNDER-PLASSMANN et al. 1975).

Als Ursache für das Fehlen der kooperativen Bindung wird diskutiert, daß das Hämoglobinmolekül als Folge der Vernetzung entweder in der oxygenierten oder in der desoxygenierten Form fixiert wird. Eine Konformationsänderung als Voraussetzung für eine Kooperation kann somit

nicht eintreten (HOROWITZ et al. 1978, MILLER 1978).

Durch Vernetzung von pyridoxaliertem Hämoglobin konnte bei der Lösung Typ A der P_{50} auf 18,5 mm Hg angehoben werden; der Hill-Koeffizient betrug 1,7 (RITTER Diss. in Vorbereitung). Dieser im Vergleich zu anderen vernetzten Hämoglobinlösungen günstige Hill-Koeffizient ist darauf zurückzuführen, daß die Lösung Typ A einen relativ hohen Anteil an unvernetztem Hämoglobin enthielt; dies drückt sich auch in einer entsprechend kürzeren intravasalen Verweildauer aus. Bei den Lösungen vom Typ B, C und D mit einem geringeren unvernetztem Anteil muß mit einer noch schlechteren kooperativen Bindung gerechnet werden.

Während alle Lösungen die für ein Volumenersatzmittel geforderte Halbwertzeit von 6-12 Stunden aufweisen, bleibt die Sauerstoffabgabefähigkeit ungenügend. Eine gewisse Verbesserung der Sauerstoffaffinität und der Kooperation gelangen HOROWITZ et al. (1978), indem sie desoxygeniertes Hämoglobin bei reduziertem pH mit DMS (Dimethylsuberimidate) vernetzten.

Letztendlich ist aber die Entwicklung einer Lösung anzustreben, die hinsichtlich ihrer Sauerstoffaffinität und ihres Hill-Koeffizienten Vollblut entspricht. Eine solche Lösung wäre nicht nur in der Lage, bei physiologischem Sauerstoffpartialdruck ausreichend Sauerstoff abzugeben, sondern hätte im Vergleich zu Blutkonserven den unschätzbaren Vorteil, im hämorrhagischen Schock die Perfusion und die Sauerstoffabgabe im Bereich der Mikrozirkulation zu verbessern.

6. Zusammenfassung

Hämoglobinlösungen waren bis jetzt wegen ihrer zu hohen O_2-Affinität und ihrer kurzen intravasalen Verweildauer als Sauerstoff transportierende Blutersatzmittel ungeeignet. Diese Mängel versuchte man durch Anlagerung von Pyridoxalphosphat und Molekülvergrößerung zu beseitigen.

Unter der Bedingung einer limitierten (45%) bzw. extremen (70%, 85% und 92%-100%) Hämodilution wurden an Wistar-Ratten vier verschiedene stromafreie pyridoxalierte und polymerisierte Hb-Lösungen untersucht. Sie unterschieden sich hauptsächlich im Hämoglobingehalt, im Vernetzungsgrad und im Anteil freien unvernetzten Hämoglobins.

Typ A: 9,1 g% Hb, Oligomere mit hohem unvernetztem Anteil
Typ B: 8,7 g% Hb, Höher vernetzt mit geringerem unvernetztem Anteil
Typ C: 6,4 g% Hb, Starke Verminderung des unvernetzten Anteils
Typ D: 8,0 g% Hb, sonst wie Typ C

Zum Vergleich diente eine Vollelektrolyt- und eine Oxypolygelatinelösung.

Die Auswirkungen der Hämodilution mit diesen Lösungen auf die Sauerstoffversorgung der Gewebe wurden diskutiert. Folgende Schlüsse wurden gezogen:

- Nach Totalaustausch vermag die Lösung vom Typ A zumindest für eine gewisse Zeit die Sauerstoffversorgung aufrechtzuerhalten.
- Infolge der hohen O_2-Affinität (P_{50} = 18,5 mm Hg) und der verminderten kooperativen Anlagerung von Sauerstoff (Hill-Koeffizient = 1,7) beteiligen sich die Hb-Lösungen bei limitierter Hämodilution und bei physiologischem venösem pO_2 nur unwesentlich an der Sauerstoffabgabe.

- Die durch die Hämodilution verringerte O_2-Trnasport-kapazität wird in den Kontrollgruppen alleine durch ein vermehrtes Herzzeitvolumen kompensiert. Bei allen Hb-Lösungen bleibt jedoch ein Anstieg der Durchblutung aus. Die Kompensation erfolgt durch eine vermehrte O_2-Extraktion, was ein Absinken des Gewebe-pO_2 voraussetzt.
- Trotz niedrigerem zentralvenösem pO_2 sind die Hb-Lösungen Typ A und B hinsichtlich der Sauerstoff-versorgung der Gewebe infolge ihrer Wirkung im Bereich der Mikrozirkulation den Kontrollösungen überlegen. Bei den Lösungen Typ C und D hingegen kam es zur Gewebshypoxie mit hohen Lactatspiegeln.
- Wenn die Hämoglobinlösung ein echtes Blutersatzmittel darstellen soll, das nicht nur in minderperfundierten Gebieten, in Organen mit hoher O_2-Extraktionsfähigkeit und in nur von Plasma durchströmten Kapillaren Sauerstoff abgeben kann, dann muß sowohl die O_2-Affinität erheblich gesenkt als auch der Hill-Koeffizient normalisiert werden.

Körpergewicht (g)	320	330	340	350	360	370	380	390	400
1.	1,5/2,5	2/3	1,5/2,5	2/3	2/3	2/3	2,5/3,5	2,5/3,5	3/4
2.	1,5/2,5	1/2	2/3	1,5/2,5	2/3	2,5/3,5	2,5/3,5	2,5/3,5	2,5/3,5

Blutentnahmevolumen (ml)/Infusionsvolumen (ml)

Tabelle 3: Verdünnungsplan für limitierte Hämodilution an Ratten (rechnerischer Austausch von 35% des Blutvolumens).
Die beiden Austauschtransfusionen vor und nach Hämodilution sind hier nicht aufgeführt, da bei allen Tieren gleich.

Blutersatzmittel	vor Hd.	nach Hd.	1 h	1 d	2 d	10 d
Vollelektrolyt	45,4±3,3 n = 22	29,7±3,7 n = 22	28,4±3,7 n = 17	20,0±2,3 n = 5	21,8±1,0 n = 4	41,0±1,2 n = 4
Oxypolygelatine	46,5±2,0 n = 22	25,4±2,6 n = 20	26,6±3,5 n = 19	21,4±1,5 n = 5	27,6±9,1 n = 5	40,2±1,9 n = 5
Hb 790220 (Typ A)	44,1±3,0 n = 22	23,4±2,5 n = 23	23,2±3,1 n = 22	24,3±5,0 n = 6	20,8±5,6 n = 4	37,8±4,9 n = 5
Hb 790222 (Typ B)	44,9±2,0 n = 16	24,1±1,9 n = 16	23,5±2,3 n = 15	20,2±4,1 n = 5	27,3±2,6 n = 4	41,6±4,4 n = 5
Hb 790228 (Typ C)	44,8±3,1 n = 18	25,2±2,2 n = 19	25,3±2,3 n = 16	24,0±3,6 n = 3	20,5±3,5 n = 2	-
Hb 790320 (Typ D)	43,7±2,6 n = 18	25,8±2,9 n = 20	24,8±2,3 n = 15	21,5±4,4 n = 4	28,5±2,1 n = 2	37,0±5,7 n = 2
Hb 790220 (70% Hd)	47,4±2,9 n = 5	15,6±3,4 n = 5	12,7±3,2 n = 3	11,0 n = 1	-	-
Hb 790220 (85% Hd)	44,8±2,6 n = 5	7,6±1,8 n = 5	5,0±3,6 n = 4	-	-	-
Hb 790220 (92% Hd)	45,3±2,3 n = 6	3,5±2,9 n = 6	-	-	-	-

Tabelle 4: Hämatokrit (%) bei limitierter und extremer Hämodilution ($\bar{x} \pm s$).

Blutersatzmittel	vor Hd.	nach Hd.	1 h	1 d	2 d	10 d
Vollelektrolyt	$87,3 \pm 13,2$ n = 13	$112,9 \pm 11,2$ n = 12	$124,1 \pm 11,2$ n = 9	$135,7 \pm 5,0$ n = 2	$118,3 \pm 20,8$ n = 2	$84,3 \pm 16,3$ n = 2
Oxypolygelatine	$86,1 \pm 12,1$ n = 14	$86,9 \pm 15,2$ n = 14	$117,1 \pm 12,1$ n = 13	$122,3 \pm 9,2$ n = 2	$103,8 \pm 27,2$ n = 2	$88,4 \pm 7,3$ n = 2
Hb 790220 (Typ A)	$89,1 \pm 10,7$ n = 11	$90,8 \pm 17,9$ n = 11	$117,4 \pm 13,2$ n = 10	$119,0 \pm 12,1$ n = 3	$116,9 \pm 10,6$ n = 2	$101,4 \pm 11,1$ n = 2
Hb 790222 (Typ B)	$85,2 \pm 11,9$ n = 6	$83,4 \pm 13,2$ n = 6	$117,3 \pm 4,6$ n = 6	$118.8 \pm 4,2$ n = 2	$94,7 \pm 5,0$ n = 2	$93,2 \pm 4,6$ n = 2
Hb 790228 (Typ C)	$80,6 \pm 6,6$ n = 7	$81,5 \pm 12,5$ n = 7	$111,2 \pm 15,9$ n = 7	120,6 n = 1	$109,8 \pm 6,0$ n = 2	-
Hb 790320 (Typ D)	$86,7 \pm 12,6$ n = 9	$87,2 \pm 16,1$ n = 9	$106,7 \pm 10,6$ n = 8	108,6 n = 1	102,5 n = 1	$90,6 \pm 3,7$ n = 2
Hb 790220 (70% Hd)	76,1 n = 1	$74,1 \pm 14,4$ n = 2	159,3 n = 1	-	-	-
Hb 790220 (85% Hd)	70,0 n = 1	98,1 n = 1	119,1 n = 1	-	-	-

Tabelle 5: Arterieller Sauerstoffpartialdruck (mm Hg) bei Standardbedingungen (T = 37°C, pH = 7,4) bei limitierter und extremer Hämodilution ($\bar{x} \pm s$).

Blutersatzmittel	vor Hd.	nach Hd.	1 h	1 d	2 d	10 d
Vollelektrolyt	35,2±10,0 n = 12	36,9±13,9 n = 12	31,6±13,7 n = 8	30,3±4,9 n = 2	28,6±3,4 n = 2	43,3±9,5 n = 2
Oxypolygelatine	33,1±5,1 n = 14	35,5±10,0 n = 14	30,9±9,2 n = 12	28,5±8,9 n = 3	36,4 n = 1	40,7±11,3 n = 2
Hb 790220 (Typ A)	38,2±5,8 n = 11	32,6±7,0 n = 11	24,9±5,7 n = 10	34,1±8,3 n = 2	39,0±13,4 n = 2	34,8±7,6 n = 3
Hb 790222 (Typ B)	37,5±3,8 n = 5	34,9±6,4 n = 6	21,3±1,4 n = 6	28,4±3,7 n = 2	30,4±7,9 n = 2	24,7 n = 1
Hb 790228 (Typ C)	42,4±6,9 n = 7	28,4±6,4 n = 7	22,8±9,4 n = 7	-	24,4±24,4 n = 2	-
Hb 790320 (Typ D)	40,0±6,6 n = 9	29,3±5,9 n = 9	26,5±7,5 n = 8	42,4 n = 1	28,8 n = 1	42,6±13,4 n = 2
Hb 790220 (70% Hd)	47,4±5,1 n = 2	31,8 n = 1	27,2 n = 1	29,4 n = 1		
Hb 790220 (85% Hd)	-	15,1 n = 1	15,1 n = 1			

Tabelle 6: Venöser Sauerstoffpartialdruck (mm Hg) bei Standardbedingungen (T = 37°C, pH = 7.4) bei limitierter und extremer Hämodilution.

	vor Hd.	nach Hd.	1 h	1 d	2 d	10 d
Vollelektrolyt						
Gesamt-Hb (g%)	15,1±0,5 n = 9	10,5±1,4 n = 9	10,1±1,8 n = 6	6,9±0,8 n = 2	6,9±0,0 n = 2	12,6±1,1 n = 3
Oxypolygelatine						
Gesamt-Hb (g%)	14,0±1,0 n = 8	8,3±1,8 n = 8	8,4±1,1 n = 6	6,9±0,8 n = 2	8,0±1,9 n = 2	13,1±0,7 n = 3
Hb 790220 (Typ A)						
Gesamt-Hb (g%)	14,5±1,3 n = 12	11,7±0,6 n = 12	-	8,7±1,1 n = 3	6,6±0,9 n = 2	12,9±0,0 n = 2
Serum-Hb (g%)	0,046 n = 12	3,44±0,36 n = 11	3,84±0,45 n = 11	0,92±0,46 n = 3	0,067 n = 2	0,037 n = 2
Serum-Met-Hb (%)	-	18,0±4,4 n = 12	15,6±3,9 n = 12	10,5±4,9 n = 3	-	-
Serum-Hb (g% Vollblut)	-	2,63	2,94	0,69	-	-
Erythrozyten-Hb (g% Vollblut)	14,5	3,1	-	8,0	6,6	12,9
Serum-Met-Hb (g% Vollblut)	-	0,47	0,46	0,07	-	-
O_2-transport. Serum-Hb (g% Vollblut)	-	2,1	2,46	0,62	-	-

Hb 790222 (Typ B)						
Gesamt-Hb	(g%)	14,5±0,7 n = 8	11,7±0,5 n = 8	-	8,1±0,4 n = 2	10,1±0,2 n = 2	12,1±1,2 n = 3
Serum-Hb	(g%)	0,053 n = 8	3,00±0,14 n = 8	3,88±0,21 n = 8	1,41±0,43 n = 2	0,045 n = 2	0,056 n = 3
Serum-Met-Hb	(%)	-	21,5±2,7 n = 7	18,2±3,2 n = 8	9,1±5,5 n = 2	-	-
Serum-Hb (g% Vollblut)		-	2,27	2,97	1,12	-	-
Erythrozyten-Hb (g% Vollblut)		14,5	9,2	-	7,0	10,1	12,1
Serum-Met-Hb (g% Vollblut)		-	0,49	0,54	0,10	-	-
O_2-transp. Serum-Hb (g% Vollblut)		-	1,78	2,42	1,02	-	-
Hb 790228 (Typ C)							
Gesamt-Hb	(g%)	14,6±0,9 n = 11	11,5±0,8 n = 11	-	9,3±1,8 n = 2	-	-
Serum-Hb	(g%)	0,042 n = 10	2,49±0,46 n = 11	2,55±0,41 n = 7	0,87±0,11 n = 2	-	-
Serum-Met-Hb	(%)	-	20,3±1,8 n = 11	12,1±2,3 n = 6	6,2±5,1 n = 2	-	-
Serum-Hb (g% Vollblut)		-	1,87	1,90	0,66	-	-
Erythrozyten-Hb (g% Vollblut)		14,6	9,6	-	8,6	-	-
Serum-Met-Hb (g% Vollblut)		-	0,37	0,23	0,04	-	-
O_2-transp. Serum-Hb (g% Vollblut)		-	1,48	1,67	0,62	-	-

Hb 790320 (Typ D)	vor Hd.	nach Hd.	1 h	1 d	2 d
Gesamt-Hb (g%)	14,6±1,2 n = 7	12,3±0,4 n = 8	-	9,8±0,3 n = 2	7,0±2,7 n = 2
Serum-Hb (g%)	0,053 n = 9	3,62±0,36 n = 9	4,50±0,34 n = 9	1,64±0,11 n = 2	0,071 n = 2
Serum-Met-Hb (%)	-	24,8±2,1 n = 8	20,4±1,9 n = 8	9,3±4,0 n = 2	-
Serum-Hb (g% Vollblut)	-	2,69	3,36	1,24	-
Erythrozyten-Hb (g% Vollblut)	14,6	9,6	-	8,5	7,0
Serum-Met-Hb (g% Vollblut)	-	0,67	0,69	0,12	-
O_2-transp. Serum-Hb	-	2,69	3,36	1,24	-

Tabelle 7 a-c: Hämoglobinfraktionen bei Immunisierter Hämodialyse.

Vollelektrolytlösung		vor Hd.	nach Hd.	1 h	1 d	2 d	10 d
SO_2 arteriell	(%)	97,5	98,5	98,5	99,0	98,5	97,5
SO_2 venös	(%)	50,5	54,5	56,0	38,0	33,5	68,0
O_2-Extraktion	(%)	47,0	44,0	42,5	61,0	65,0	29,5
$AVDO_2$	(ml/dl)	9,5	6,2	5,8	5,6	6,0	5,0
Oxypolygelatine							
SO_2 arteriell	(%)	97,5	97,5	98,5	98,5	98,0	97,5
SO_2 venös	(%)	45,0	52,0	39,0	33,5	54,0	63,0
O_2-Extraktion	(%)	52,5	45,5	59,5	65,0	44,0	34,5
$AVDO_2$	(ml/dl)	9,9	5,1	6,7	6,0	4,7	6,1

Tabelle 8a: Arterielle und venöse Sauerstoffsättigung, Sauerstoffextraktion und Sauerstoffabgabe bei limitierter Hämodilution mit Vollelektrolyt- und Oxypolygelatinelösung.

	Hb-Lösung 790220 Typ A	vor Hd.	nach Hd.	1 h	1 d	2 d	10 d
	pO_2 arteriell (mm Hg)	89,1	90,8	117,4	119,0	116,9	101,4
	pO_2 venös (mm Hg)	38,2	32,6	24,9	34,1	39,0	34,8
Erythrozyten	Erythrozyten-Hb (g%)	14,5	9,1	9,1	8,0	6,6	12,9
	SO_2 arteriell (%)	97,5	98,0	98,5	98,5	98,5	98,0
	SO_2 venös (%)	57,0	45,0	26,0	47,5	60,0	47,5
	O_2-Extraktion (%)	40,5	53,0	72,5	51,0	38,5	50,5
	$AVDO_2$ (ml/dl)	7,9	6,5	8,4	5,5	3,4	8,7
Hb-Lösung	O_2-transp. Hb-Lösung (g%)		2,1	2,5	0,6		
	SO_2 arteriell (%)		95,5	98,0	98,0		
	SO_2 venös (%)		72,0	60,5	73,5		
	O_2-Extraktion (%)		23,5	37,5	24,5		
	$AVDO_2$ (ml/dl)		0,6	1,2	0,2		
	Gesamt-O_2-Abgabe (ml/dl)	7,9	7,1	10,1	5,7	3.4	8,7
	Anteil Erythrozyten (%)	100	91	88	96,5	100	100
	Anteil Hb-Lösung (%)		9	12	3,5		

Tabelle 8b: Arterielle und venöse Sauerstoffsättigung, Sauerstoffextraktion und Sauerstoffabgabe des Erythrozyten-Hb und der Hb-Lösung bei limitierter Hämodilution mit der Hb-Lösung 790220 Typ A.

Hb-Lösung 790222 Typ B		vor Hd.	nach Hd.	1 h	1 d	2 d	10 d
	pO_2 arteriell (mm Hg)	85,2	83,4	117,3	118,8	94,7	93,2
	pO_2 venös (mm Hg)	37,5	34,9	21,7	28,4	30,4	24,7
Erythrozyten	Erythrozyten-Hb (g%)	14,5	9,2		7,2	10,1	12,1
	SO_2 arteriell (%)	97,5	97,5	98,5	98,5	98,0	98,0
	SO_2 venös (%)	56,0	50,5	19,0	34,0	39,0	25,0
	O_2-Extraktion (%)	41,5	47,0	79,5	64,5	59,0	73,0
	$AVDO_2$ (ml/dl)	8,1	5,8		6,2	8,0	11,8
Hb-Lösung	O_2-transp. Hb-Lösung (g%)		1,8		1,0		
	SO_2 arteriell (%)		94,5	98,0	98,0		
	SO_2 venös (%)		74,5	56,0	67,0		
	O_2-Extraktion (%)		20,0	42,0	31,0		
	$AVDO_2$ (ml/dl)		0,4		0,4		
	Gesamt-O_2-Abgabe (ml/dl)	8,1	6,2		6,6	8,0	11,8
	Anteil Erythrozyten (%)	100	93		94	100	100
	Anteil Hb-Lösung (%)		7		6		

Tabelle 8c: Arterielle und venöse Sauerstoffsättigung, Sauerstoffextraktion und Sauerstoffabgabe des Erythrozyten-Hb und der Hb-Lösung bei limitierter Hämodilution mit der Hb-Lösung 790222 Typ B.

	Hb-Lösung 790228 Typ C		vor Hd.	nach Hd.	1 h	1 d	2 d	10 d
	pO_2 arteriell	(mm Hg)	80,6	81,5	111,2		109,8	
	pO_2 venös	(mm Hg)	42,4	28,4	22,8		24,4	
Erythrozyten	Erythrozyten-Hb	(g%)	14,6	9,6		8,6		
	SO_2 arteriell	(%)	97,0	97,0	98,5		98,0	
	SO_2 venös	(%)	60,0	33,0	21,0		25,0	
	O_2-Extraktion	(%)	37,0	64,0	77,5		73,0	
	$AVDO_2$	(ml/dl)	7,2	8,2				
Hb-Lösung	O_2-transp. Hb-Lösung	(g%)		1,5		0,6		
	SO_2 arteriell	(%)		94,0				
	SO_2 venös	(%)		72,5				
	O_2-Extraktion	(%)		21,5				
	$AVDO_2$	(ml/dl)		0,4				
	Gesamt-O_2-Abgabe	(ml/dl)	7,2	8,6				
	Anteil Erythrozyten	(%)	100	95				
	Anteil Hb-Lösung	(%)		5				

Tabelle 6d: Arterielle und venöse Sauerstoffsättigung, Sauerstoffextraktion und Sauerstoffabgabe des Erythrozyten-Hb und der Hb-Lösung bei limitierter Hämodilution mit der Hb-Lösung 790228 Typ C.

	Hb-Lösung 790320 Typ D		vor Hd.	nach Hd.	1 h	1 d	2 d	10 d
	pO_2 arteriell	(mm Hg)	86,7	87,2	106,7	108,6	102,5	90,6
	pO_2 venös	(mm Hg)	40,0	29,3	26,5	42,4	28,8	42,6
Erythrozyten	Erythrozyten-Hb	(g%)	14,6	9,6		8,5	7,0	
	SO_2 arteriell	(%)	97,5	97,5	98,0	98,5	98,0	97,5
	SO_2venös	(%)	62,0	36,0	28,5	66,0	34,0	65,0
	O_2-Extraktion	(%)	35,5	61,5	70,5	32,5	64,0	32,5
	$AVDO_2$	(ml/dl)	7,9	7,9		3,7	6,0	
Hb-Lösung	O_2-transp. Hb-Lösung	(g%)		2,0		1,1		
	SO_2 arteriell	(%)		96,0		96,0		
	SO_2 venös	(%)		68,0		80,5		
	O_2-Extraktion	(%)		28,0		15,5		
	$AVDO_2$	(ml/dl)		0,7		0,2		
	Gesamt-O_2-Abgabe	(ml/dl)	7,9	8,6		3,9	6,0	
	Anteil Erythrozyten	(%)	100	92		95	100	
	Anteil Hb-Lösung	(%)		8		5		

Tabelle 8e: Arterielle und venöse Sauerstoffsättigung, Sauerstoffextraktion und Sauerstoffabgabe des Erythrozyten-Hb und der Hb-Lösung bei limitierter Hämodilution mit der Hb-Lösung 790320 Typ D.

Blutersatzmittel	vor Hd.	1 h	1 d	2 d	10 d
Vollelektrolyt	$1,4 \pm 0,4$ n = 12	$2,5 \pm 1,6$ n = 10	$2,8 \pm 1,0$ n = 3	$3,4 \pm 0,9$ n = 3	$1,6 \pm 0,06$ n = 3
Oxypolygelatine	$1,4 \pm 0,5$ n = 14	$3,1 \pm 1,1$ n = 13	$0,9 \pm 0,3$ n = 2	$2,1 \pm 0,9$ n = 2	$1,9 \pm 0,3$ n = 2
Hb 790220 (Typ A)	$1,4 \pm 0,5$ n = 9	$2,2 \pm 1,1$ n = 9	$2,2 \pm 0,6$ n = 2	$2,6 \pm 0,7$ n = 2	$1,5 \pm 0,4$ n = 2
Hb 790222 (Typ B)	$1,3 \pm 0,2$ n = 6	$1,5 \pm 0,7$ n = 6	$4,8 \pm 1,1$ n = 2	$1,6 \pm 0,5$ n = 2	$2,1 \pm 0,7$ n = 2
Hb 790228 (Typ C)	$1,5 \pm 0,3$ n = 7	$4,5 \pm 2,2$ n = 7	3,5 n = 1	$3,7 \pm 0,1$ n = 2	-
Hb 790320 (Typ D)	$1,5 \pm 0,4$ n = 12	$3,5 \pm 2,1$ n = 10	$2,4 \pm 0,2$ n = 2	3,2 n = 1	$2,4 \pm 0,1$ n = 2

Tabelle 9: Lactatkonzentration (mmol/l) bei limitierter Hämodilution ($\bar{x} \pm s$).

Hb 790220 (Typ A)	vor Hd.	45% Hd.	70% Hd.	85% Hd.	92% Hd.
Gesamt-Hb (g%)	14,5±1,3 n = 12	11,7±0,7 n = 12	9,8±1,4 n = 3	9,9±0,9 n = 4	8,8±0,07 n = 2
Serum-Hb (g%)	-	3,4±0,36 n = 11	5,6±0,44 n = 3	7,4±0,77 n = 4	7,0±0,92 n = 2
Serum-Met-Hb (rel. %)	-	18,0±4,4 n = 12	28,7±3,2 n = 3	22,2±5,8 n = 4	16,7±0,6 n = 2
Serum-Hb (g% Vollblut)	-	2,6	4,7	6,8	6,8
Erythrozyten-Hb (g% Vollblut)	14,5	9,1	5,1	3,05	2,0
Serum-Met-Hb (g% Vollblut)	-	0,47	1,4	1,5	1,3
O_2-transportierendes Serum-Hb (g% Vollblut)	-	2,1	3,4	5,3	5,6

Tabelle 10: Hämoglobinfraktionen vor und direkt nach 45%, 70%, 85% und 92% Hämodilution mit Hb-Lösung 790220 Typ A.

		vor	45%	45% Gelatine	70%	85% Hd.
	pO_2 arteriell (mm Hg)	89.1	90,8	86,9	74,1	98,1
	pO_2 venös (mm Hg)	38,2	32,6	35,5	31,8	15,1
Erythrozyten	Erythrozyten-Hb (g%)	14,5	9,1	8,3	5,1	3,05
	SO_2 arteriell (%)	97,5	98,0	97,0	95,0	98,5
	SO_2 venös (%)	57,0	45,0	52,0	41,0	10,0
	O_2-Extraktion (%)	40,5	53,0	45,0	54,0	88,5
	art. O_2-Gehalt (ml/dl)	18,9	12,0	10,8	6,5	4,0
	$AVDO_2$ (ml/dl)	7,8	6,5	5,0	3,7	3,6
Hb-Lösung	O_2-transp. Serum-Hb (g%)	-	2,1	-	3,4	5,3
	SO_2 arteriell (%)	-	95,5	-	93,0	96,0
	SO_2 venös (%)	-	72,0	-	71,0	42,5
	O_2-Extraktion (%)	-	23,5	-	22,0	53,5
	art. O_2- Gehalt (ml/dl)	-	2,45	-	3,86	6,2
	$AVDO_2$ (ml/dl)	-	0,6	-	0,9	3,5
	Gesamter art. O_2-Gehalt (ml/dl)	18,6	14,5	10,8	10,4	10,2
	Anteil Erythrozyten (%)	100	83	100	63	39
	Anteil Hb-Lösung (%)	-	17	-	37	61
	Gesamt-O_2-Abgabe (ml/dl)	7,8	7,1	5,0	4,6	7,1
	Anteil Erythrozyten (%)	100	92	100	80	51
	Anteil Hb-Lösung (%)	-	8	-	20	49

Tabelle 11: Arterieller Sauerstoffgehalt und Sauerstoffabgabe des Erythrozyten-Hb und der Hb-Lösung vor und direkt nach 45%, 70%, 85% Hämodilution mit Hb-Lösung 790220 Typ A, bzw nach 45% Hämodilution mit Oxypolygelatine.

8.Literaturverzeichnis

1. ADERHOLD, B.: Die Wirkung einer stromafreien Hämoglobinlösung auf die Nierenfunktion in Abhängigkeit von der Dosis beim normalen und beim einseitig nephrektomierten Zwergschwein.
Med. Diss. Tübingen (1976).

2. AMBERSON, W.R.: Blood substitutes
Biol. Rev. 12, 48 (1937).

3. AMBERSON, W.R.; JENNINGS, J.J.; RHODE, C.M.:
Clinical experience with hemoglobin-saline solutions.
J. Appl. Physiol. 1, 469-489 (1949).

4. AMBERSON, W.R.; FLEXNER, J.; STEGGERDA, F.R.; MULDER,A.G. TENDLER, M.J.; PANKRATZ, D.S.; LANG, F.B.:
On the use of Ringer-Locke solutions containing hemoglobin as a substitute for normal blood in mammals.
J. Cell. Comp. Physiol. 5, 359 (1934).

5. AR. A.; ARIELI, R.; SHKOLNIK, A.: Blood-gas properties and function in the fossorial mole rat under normal and hypoxic-hypercapnic athmospheric conditions.
Respir. Physiol. 30, 201-219 (1977).

6. BAEDECKER, W.D.: Der Einfluß der Narkose auf Atmung und respiratorischen Stoffwechsel bei Ratten.
Anaesthesist 13, 8-11 (1964).

7. BARRAT, J.O.W.; YORKE, W.: The production of general symptons in hemoglobinemia.
Brit. Med. J. 1, 235-238 (1914).

8. BARTELS, H.: Comparative physiology of oxygen transport in mammals.
Lancet 287 (2), 599-604 (1964).

9. BARTELS, H.: Der Gasaustausch zwischen Alveolarraum und Lungenkapillarblut sowie zwischen Kapillarblut des großen Kreislaufs und den Geweben. In: KEIDEL, W.D.: Kurzgefaßtes Lehrbuch der Physiologie, 4. Aufl., 4.18-4.19, Stuttgart: Thieme 1975.

10. BAUEREISEN, E.: Energetik des Herzens: Sauerstoffverbrauch und Energiestoffwechsel. In: KEIDEL, W.D.: Kurzgefaßtes Lehrbuch der Physiologie, 4. Aufl., 5.21-5.23, Stuttgart: Thieme 1975.

11. BAUR. K.-F.; JUNGER, H.; LENZ, G.; SCHORER, R.: Polymerisiertes Hämoglobin. Die Wirkung einer 6% Lösung auf Kreislauf und Säure-Basen Haushalt im Tierexperiment. Vortrag vom 14.10.1978 beim Deutschen Anästhesistenkongreß in Würzburg.

12. BAYER, E.; HOLZBACH, G.: Synthetische Hämopolymere zur reversiblen Anlagerung von molekularem Sauerstoff. Angew. Chem. 89 (2), 120-122 (1977).

13. BEISANG, A.; FEEMASTER, A.; DIETZMAN, R.H. et al.: Damage assay of kidneys frozen by intraarterial perfusion with a fluorocarbon. Fed. Proc. 29, 1782 (1970).

14. BENESCH, R.; BENESCH, R.E.; ENOKI, Y.: The interaction of hemoglobin and its subunits with 2,3 diphosphoglycerate. Proc. nat. Acad. Sci., Wash. 61, 1102-06 (1968).

15. BENESCH, R.E.; BENESCH, R.; YU, C.I.: The effect of pyridoxal phosphat on the oxygenation of hemoglobin. Fed. Proc. 28, 604 (1969).

16. BENESCH, R.E.; BENESCH, R.; BANK, A.; RENTHAL, R.; BRAY, B.A.: The preparation and properties of pyridoxylated hemoglobin. Proc. 1st. Inter-American Symp. Hemoglobins, Caracas 1969. "Genetical, functional and physical studies of hemoglobins", pp. 134-142 Basel: Karger 1971.

17. BENKE, A.: Der Einfluß einiger i.v.-Narkotica auf Glucosespiegel und Säure-Basenstatus des Blutes alloxandiabetischer Ratten. Anaesthesist 20 (9), 348-354 (1971).

18. BIRNDORF, N.I.; LOPAS, H.: Effect of red cell stroma-free hemoglobin solution on renal function in monkeys. J. Appl. Physiol. 29, 573 (1970).

19. BLUMENSTEIN, J.; TAM, S.C.; CHANG, J.E.; WONG, J.T.: Experimental transfusion of dextran-hemoglobin. Proc. Clin. Biol. Res. 19, 205-212 (1978).

20. BONHARD, K.: Preparation and examination of an infusable hemoglobin solution. Hämatologie und Bluttransfusion 10, 285-7 (1972).

21. BONHARD, K.: Experimentelle Erfahrungen mit Hämoglobin-Infusionslösungen. Aus der Wissenschaftlichen Abteilung der Biotest-Serum-Institut GmbH, Frankfurt/M., 221-225. VII.Int. Symp. über Struktur und Funktion der Erythrozyten. (1973)

22. BONHARD, K.: Acute oxygen supply by infusion of hemoglobin solutions. Fed. Proc. 34 (6), 1446-1447 (1975).

23. BONHARD, K.: Sauerstoff transportierende Therapeutika aus abgelaufenem Konservenblut. Gewinnung und Anwendung.
In: Forschungsergebnisse der Transfusionsmedizin und Immunhaematologie, Bd. 3, 547-58, Berlin: Medicus 1976.

24. BONHARD, K.: Experimentelle Erfahrungen mit einer Hämoglobin-Infusionslösung ohne Hepatitis-Risiko.
Aus der Wissenschaftlichen Abteilung der Biotest-Serum-Institut GmbH, Frankfurt/M (1976).

25. BORK, R.; VAUPEL, P.; THEWS, G.: Atemgas-pH-Nomogramme für das Rattenblut bei 37°C.
Anaesthesist 24, 84-90 (1975).

26. BROWDIE, D.; SMITH, H.: Stromafree hemoglobin. Simplified preparation and in vivo and in vitro effects on coagulation in rabbits.
Am. J. Surg. 129 (4), 365-368 (1975).

27. BRYAN-BROWN, C.W.: Oxygen transport and the oxyhemoglobin dissociation curve.
In: BERK, J.L. (Ed.): Handbook of critical care, 443-465, Boston: Little Brown 1976.

28. CAIN, S.M.; CHAPLER, C.K.: O_2 extraction by hind limb versus whole dog during anemic hypoxia.
J. Appl. Physiol. 45 (6), 966-970 (1979).

29. CAREY, J.S.: Cardiovascular response to acute hemodilution.
J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 62 (1), 103-16 (1971)

30. CAREY, J.S.; SCHARSCHMIDT, B.F.; CULLIFORD, A.T.; GREENLEE, J.E.; SCOTT, C.R.: Hemodynamic effectiveness of colloid and electrolyte solutions for replacement of simulated operative blood loss.
Surg. Gynecol. Obstet. 131 (4), 679-686 (1970).

31. CLENDENING, L.; The romance of medicine.
New York: Garden City Publishing 1933.

32. COCHIN, A.; DAS GUPTA, T.K.; DE VOSKIN, R. et al.:
Immunogenic properties of stroma vs. stroma-free hemoglobin solutions.
Surg. Forum 23, 19 (1972).

33. COKELET , G.R.; MEISELMANN, H.: Rheological comparison of hemoglobin solutions and erythrocyte suspensions.
Science 162, 275-277 (1968).

34. COLT, J.D.: The use of stroma-free hemoglobin solution for partial exchange transfusion in aortic resection in dogs.
Am. J. Surg. 155 (5), 656-663 (1978).

35. DEIBLER, J.: Med. Diss. in Vorbereitung, Tübingen (voraussichtlich 1983).

36. DE VENUTO, F.: Stability of hemoglobin solution during extended storage.
J. Lab. Clin. Med. 92 (6), 946-952 (1978).

37. DE VENUTO, F.; ZEGNA, A.I.: Plasma oncotic pressure of the rat during and after blood exchange with cristalline hemoglobin solution.
Surg. Gynecol. Obstet. 147, 379 (1978).

38a. DE VENUTO, F.; ZEGNA, A.I.; BUSSE, K.R.:
Lyophilization of crystalline hemoglobin solution and exchange transfusions with lyophilized, reconstituted hemoglobin.
Surg. Gynecol. Obstet. 148 (1), 69-75 (1979).

39b. DE VENUTO, F.; FRIEDMAN, H.I.; NEVILLE, J.R.; PECK, C.C.:
Appraisal of hemoglobin solution as a blood substitute.
Surg. Gynecol. Obstet. 149 (3), 417-436 (1979).

40a.DE VENUTO, F.; MOORES, W.Y.; ZEGNA, A.I.; ZUCK, T.F.: Total and partial blood exchange in the rat with hemoglobin prepared by crystallization. Transfusion 17 (6), 555-556 (1977).

41b.DE VENUTO, F.; ZUCK, T.F.; ZEGNA, A.I.; MOORES, W.Y.: Characteristics of stroma-free hemoglobin prpared by crystallization. J. Lab. Clin. Med. 83 (3), 509-516 (1977).

42. DJORDJEVICH, L.; MILLER, I.F.: Lipid encapsulated hemoglobin as a synthetic erythrocyte. Fed. Proc. 36, 567 (1977).

43. DRIESSEN, G.K.; HEIDTMANN, H.; SCHMIDT-SCHÖNBEIN, H.: Effect of hemodilution and hemoconcentration on red cell flow velocity in the capillaries of the rat mesentery. Pflügers Arch. 380, 1-6(1979).

44. ENDRICH, B.; JESCH, F.; PETERS, W.; MESSMER, K.: Reanimation nach akutem Blutverlust mit stromafreier Hämoglobinlösung. Aus dem Institut f. Chirurg. Forschung an der Universitätsklinik München, (1974).

45. EVELYN, K.A.; MALLOY, H.T.: Microdetermination of oxyhemoglobin, methemoglobin and sulfhemoglobin in a single sample of blood. J. Biol. Chem. 126, 655-662 (1938).

46. FEOLA, M.; AZAR, D.; WIENER, L.: Improved oxygenation of ischemic myocardium by hemodilution with stromafree hemoglobin solution. Chest 75, 369 (1979).

47. FEUERLEIN, K.G.: Untersuchungen zur Frage der zeitabhängigen Veränderungen der Blutgase und des Säure Basen Status während anaerober Lagerung von art. und ven. Blut in vitro bei 1,7 21,6 und 37°C. Med. Diss., Mainz (1972).

48. FÖRSTER, H.; HOOS, I.; SCHNEIDER, M.; HAUK, H.:
Zur Verwendung von stromafreien Hämoglobinlösungen als Blutersatz.
Infusionsther. Klin. Ernähr. 4, 122-126 (1977).

49. FRIEDMAN, H.J.; DE VENUTO, F.; LOLLINI, L.; et al.:
Morphological effects following massive exchange transfusions with stroma-free hemoglobin solution - I, liver.
Lab. invest. 39, 167 (1978).

50. GAHLENBECK, U.; RATHSCHLAG-SCHAEFER, A.M.; BARTELS, H:
Trijodothyronine induced changes of oxygen affinity of blood.
Respir. Physiol. 6, 16 (1968).

51. GEYER, R.P.: Whole animal perfusion with fluorocarbon dispension.
Fed. Proc. 29, 1758 (1970).

52. GEYER, R.P.: Fluorocarbon-polyrol artificial blood substitutes.
N. Engl. J. Med. 289, 1077 (1973).

53. GEYER, R.P.: "Bloodless" rats through the use of artificial blood substitutes.
Fed. Proc. 34, 1499 (1975).

54. GÖBEL-SCHLATHOLT, M.: Das Verhalten von Kreislauf, Hämodynamik, Sauerstoffaufnahme und Säure - Basen - Haushalt beim Zwergschwein im hämorrhagischen Schock und Therapie mit stromafreier Hämoglobinlösung.
Med. Diss., Tübingen (1979).

55. GREENBURG, A.G.; SCHOOLEY, M.; PESKIN, G.W.:
Improved retention of stroma-free hemoglobin solution by chemical modification.
J. Trauma. 17 (7), 501-504 (1977).

56. GREENBURG, A.G.; HAYASHI, R.; SIEFERT, I.; REESE, H.; PESKIN, G.W.: Intravascular persistens and oxygen delivery of pyridoxalated, stroma-free hemoglobin during gradations of hypotension. Surgery 86, 13-16 (1979).

57. GUTMANN, I.; WAHLEFELD, A.W.: In: BERGMEYER, H.U.: Methoden der enzymatischen Analyse, 3. Aufl., Bd. 2, 1510, Weinheim: Verlag Chemie 1974.

58. GUY, J.T.; BROMBERG, P.A.; METZ, E.N.; RINGLE, R.; BALCERZAK, S.P.: Oxygen delivery following transfusion of stored blood. I. Normal rats. J. Appl. Physiol. 37 (1), 60-63(1974).

59. GUYTON, A.C.: Textbook of medical physiology, 5th edition pp. 543-556, Philadelphia, London, Toronto: W.B. Saunders Company 1976.

60. HAGEMANN, E.: Ratte und Maus. In: Versuchstiere in der Forschung, Berlin: Walter de Gruyter & Co 1960.

61. HAMILTON, P.B.; HILLER, A.; VAN SLYKE, D.D.: Renal effects of hemoglobin infusions in dogs in hemorrhgic shock. J. Exp. Med. 85, 477(1948).

62. HAMILTON, P.B.; FARR, L.E.; HILLER, A.; VAN SLYKE, D.D.: Preparation of hemoglobin solution for intravenous infusion. J. Exp. Med. 84, 455 (1947).

63. HOLDEFER, W.F.; DOWLING, E.A.: Heterologous stroma-free hemoglobin as a whole blood substitute: Experimental use. Surg. Forum 24, 18-20 (1973).

64. HOLDEFER, W.F. Jr.; DOWLING, E.A.: Experimental use of heterologous stroma-free hemoglobin solution (SFHS) as a whole blood substitute.
J. Surgical Oncology 6, 451-459 (1974).

65. HOROWITZ, B.; MAZUR, A.: Oxygen equilibrium and structural studies of amidinated human hemoglobin.
Prog. Clin. Biol. Res. 19, 149-174 (1978).

66. ILUCEV, D.: About the normal values of the acid-base and oxygen indices in small laboratory animals-rats and rabbits.
Folia Medica 16, 231-240 (1974).

67. JAN, K.M.; CHIEN, S.: Effect of hematocrit variations on coronary hemodynamics and oxygen utilization.
Am. J. Physiol. 233 (1) 106-113 (1977).

68. JESCH, F.; ENDRICH, B.; MESSMER, K.: Oxygen transport and hemodynamics of stroma-free hemoglobin solution.
Inst. f. Surg. Research, University of Munich, FRG, 1975.

69. JUNG, C.: Die Kreislaufwirkung einer stromafreien Hämoglobinlösung bei normovolämischen Zwergschweinen.
Med. Diss., Tübingen (1973).

70. KACZMARCZYK, G.; GOEBEL, M.; REINHARDT, H.W.: Arterielle Blutgase von Wistar Ratten während Barbiturat- und Halothan Langzeitnarkosen in Normothermie.
Pflügers Arch. 332, R8 (1972).

71. KAPLAN, H.R.; MURTHY, V.S.: Hemoglobin solution: A potential oxygen transporting plasma volume expander.
Fed. Proc. 34 (6), 1461-1465 (1975).

72. KAPPL, A.: Untersuchungen zum Säure-Basen-Status nach Hämodilution mit sauerstofftransportierenden Hämoglobinlösungen bei der Ratte.
Med. Diss., Tübingen (1982).

73. KING, T.K.C.; BELL, D.: Arterial blood gases in specific pathogen-free and bronchitic rats.
J. Appl. Physiol. 25, 237-241 (1966).

74. KLOEVEKORN, W.P.; SUNDER-PLASSMANN,L.; MESSMER, K.: Extreme Hämodilution mit hochmolekularer Gelatinelösung.
Z. Gesamte Exp. Med. 156 (4), 243-258 (1971).

75. KNORPP, K.; BAUER, C.; RATHSCHLAG-SCHAEFER, A.M.; BARTELS, H.: Einfluß von Plasmaersatzlösungen auf die Atemfunktion des Blutes beim hämorrhagischen Schock des wachen Kaninchens.
Arzneim. Forsch. 20 (6), 853-856 (1970).

76. KUGLER, M.: Isovolämische Hämodilution mit stromafreien polymerisierten Hämoglobinlösungen im Tierexperiment.
Med. Diss., Tübingen (1982).

77. LAKS, H.; PILON, R.N.; KLOEVEKORN, W.P.: Akute hemodilution; it's effect on hemodynamics and oxygen transport in anaethetized man.
Ann. Surg. 180, 103 (1974).

78. LENZ, G.; JUNGER, H.; BAUR, K.F.; SCHNEIDER, M.; HAUCK, H.; SCHORER, R.: Tierexperimentelle Untersuchungen über die Auswirkungen von polymerisiertem Hämoglobin auf die Nierenfunktion (funktionelle und morphologische Untersuchungen).
In: Anästhesiologie und Intensivmedizin Bd. 130, Berlin, Heidelberg, NewYork: Springer 1980.

79. LOISANCE, D.; TEISSEIRE, B.; O'BYRNE, P.: Une nouvelle solution d' hemoglobine vers un substitut ideal du sang.
Nouv. Presse Med. 5 (9), 585-586 (1976).

80. LÜBBERS, D.W.: Die kritische Sauerstoffversorgung des Gehirns.
In: Hypoxie, Anaesthesie und Wiederbelebung, Bd. 30, 35-42 Berlin: Springer 1969.

81. MARSONER, H.J.; HARNONCOURT, K.: Die Berechnung der Sauerstoffsättigung als Funktion von PO_2, pH, Temperatur und Basenabweichung.
Anaesthesist 25, 345-348(1976).

82. MESSMER, K.: Les effets de l'hémodilution sur les propriétés rhéologiques du sang et sur l'oxygénation des tissus.
Anesth. Analg (Paris) 33 (4), 509-520 (1976).

83. MESSMER, K.; JESCH, F.: Stromafreie Hämoglobinlösung - Ein Blutersatzmittel.
Forschungsergebnisse der Transfusionsmed. u. Immunhämatol. 3, 537-545 (1976).

84. MESSMER, K.; JESCH, F.; PETERS, W.; SCHÖNBERG, M.: Oxygen affinity of stroma free hemoglobin and its effect on tissue oxygenation.
Bibl. Anat. 15 Pt 1, 375-379 (1977).

85. MESSMER, K.; JESCH, F.; SCHAFF, J.; SCHÖNBERG, M.; PIELSTICKER, K.; BONHARD, K.: Oxygen supply by stroma-free hemoglobin.
Prog. Clin. Biol. Res. 19, 175-190 (1978).

86. MILLER, I.F.: Synthetic blood substitutes: Where are we and where do we go from here?
CRC Crit. Rev. Bioeng. 3, 149-179 (1978).

87. MILLING, E.: Die Wirkung einer stromafreien Hämoglobinlösung auf die Nierenfunktion vom Zwergschwein.
Med. Diss., Tübingen (1973).

88. MODELL, J.H.; NEWBY, E.J.; RUIZ, B.C.: Long term survival of dogs after breathing oxygenated fluorocarbon liquid.
Fed. Proc. 29, 1731 (1970).

89. MOK, W.; CHEN, D.; MAZUR, A.: Cross-linked hemoglobins as potential plasma protein extenders.
Fed. Proc. 34, 1458 (1975).

90. MONDZELEWSKI, J.P.; GUY, J.T.; BROMBERG, P.A.; METZ, E.A.; BALCERZAK, S.P.: Oxygen delivery following transfusion of stored blood. II. Acidotic rats.
J. Appl. Physiol. 37 (1), 64-66 (1974).

91. MOSS, G.S.; DE WOSKIN, R.; COCHIN, A.: Stroma-free hemoglobin. I. Preparation and observations on in vitro changes in coagulation.
Surgery 74, (2), 198-203 (1973).

92. MOSS, G.S.; DE WOSKIN, R.; ROSEN, A.L.; LEVINE, H.; PALANI, C.K.: Transport of oxygen and carbon dioxide by hemoglobin-saline solution in the red cell-free primate.
Surg. Gynecol. Obstet. 142, 357-362 (1976).

93. NEES, J.E.; HAUSER, C.J.; SHIPPY, C.; STATE, D.; SHOEMAKER, W.C.: Comparison of cardiorespiratory effects of crystalline hemoglobin, whole blood, albumin and Ringer's lactate in the recusitation of hemorrhagic shock in dogs.
Surgery 83 (6), 639-647 (1978).

94. NIGHTINGALE, T.E.: Acute isovolemic anemia in anesthetized chickens.
Am.J.Physiol. 231 (5 PT. 1), 1451-1456 (1976).

95. PABST, R.: Sauerstofftransport mit stromafreien Hämoglobinlösungen und Fluorocarbonen.
Med. Klin. 72, 1555-1562 (1977).

96. PASCAUD, M.; GAUDEBOUT, C.; POCIDALO, J.J.:
Gas du sang équilibre acido-basique artériel du rat normal non anesthésié.
J. Physiol. (Paris) 65 Suppl.,280A, (1972).

97. PEPELKO, W.E.; DIXON, G.A.: Arterial blood gases in conscious rats exposed to hypoxia, hypercapnia, or both.
J. Appl. Physiol. 38 (4), 581-587 (1975).

98. PESKIN, G.W.; O'BRIEN, K.; RABINER, S.F.: Stroma-free hemoglobin solution: The "ideal" blood substitute?
Surgery 66, 185-193 (1969).

99. PETER, K.; VAN ACKERN, K.; GLOCKE, M.; KRAATZ, J.; LUTZ, H.; MARTIN, E.: Klinische Erfahrungen mit der Hämodilution.
Klin. Anaesthesiol. Intensivther. 9, 10-16 (1975).

100. PHILLIPS, R.A.; GILDER, R.; KILLOUGH, J.H. et al.:
The results of sixty-two large volume hemoglobin infusions in man.
Research project NM 007.082.01.01. U.S. Naval Medical Unit No.3, Cairo, 18 December (1951).

101. POPOVIC, V.; POPOVIC, P.: Permanent cannulation of aorta and vena cava in rats and ground squirrels.
J. Appl. Physiol. 15, 727-728 (1960).

102. RABINER, S.F.: Hemoglobin solution as a plasma expander.
Fed. Proc. 34 (6), 1454-1457 (1975).

103. RABINER, S.F.: Chairman's comments on plasma substitutes.
Prog. Clin. Biol. Res. 19, 109-110 (1978).

104. RABINER, S.F.; O'BRIEN, K.; PESKIN, G.W.; FRIEDMAN, L.H.:
Further studies with stroma-free hemoglobin solution.
Ann. Surg. 171 (4), 615-622 (1970).

105. RABINER, S.F.; HELBERT, J.R.; LOPAS, H.; FRIEDMAN, L.H.: Evaluation of a stroma-free hemoglobin solution for use as a plasma expander. J. Exper. Med. 126, 1127-1142 (1967).

106. RITTER, J.: Med. Diss. in Vorbereitung, Tübingen (voraussichtlich 1983).

107. ROSBERG, B.: Regional lung function and central hemodynamics following normovolemic hemodilution in the dog. Acta Anaesthesiol. Scand. 23 (2), 137-142 (1979).

108. ROSEN, A.L.; GOULD, S.; SEHGAL, L.R.; NOUD, G.; SEHGAL, H.L.; RICE, C.L.; MOSS, G.S.: Cardiac output response to extreme hemodilution with hemoglobin solutions of various P_{50} values. Crit. Care. Med. 7 (9), 380-384 (1979).

109. SAVITSKY, J.P.; DOCZI, J.; BLACK,J.; ARNOLD, J.D.: A clinical savety trial of stroma-free hemoglobin. Clin. Pharmacol. Ther. 23 (1), 73-80 (1978).

110. SCHIER, J.; JASTRZEBSKI, W.R.; DASZYNSKI, J.; KOSTRZEWSKA, E.: Effect of stroma-free hemoglobin on respiration and blood oxygenation. Haematologia 7 (3-4), 339-346 (1973).

111. SCHIER, J.; KLUCINSKI, W.; SITARSKA, E.; RUDOWSKI, W.; DASZYNSKI, J.; MOSCICKA, M.: Oxygen consumption by hepatic tissue after transfusion of a stroma-free hemoglobin solution. Z. Exper. Chirurg. 9, 120-129 (1976).

112. SCHMIDT-NEILSEN, K.; LARIMER, J.L.: Oxygen dissociation curves of mammalian blood in relation to body size. Am. J. Physiol. 195, 424-428 (1958).

113. SCHNEIDER, M.; HAUK, H.; FÖRSTER, H.; KÜBNER, K.:
Tierexperimentelle morphologische Untersuchungen über die Auswirkungen stromafreier Lösungen einfachen und polymerisierten Hämoglobins auf Leber und Niere.
Verh. Dtsch. Ges. Pathol. 60, 194-199 (1976).

114. SEVERINGHAUS, J.W.: Blood gas calculator.
J. Appl. Physiol. 21 (3), 1108-1116 (1966).

115. SIMMENDINGER, H.J.; LÖBELENZ, H.J.; RÜCKER, U.:
Tierexperimentelle Untersuchungen zur Wirkung einer stromafreien Hämoglobin-Lösung im hämorrhagischen Schock.
In: LAWIN, P.; MORR-STRATHMANN, U.: Deutsche Gesellschaft für Anästhesie und Wiederbelebung, Jahrestagung v. 23.-26.11.1972 in Hamburg. Kongreßbericht. Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1974.

116. SLOVITER, H.A.; YAMADA, H.; OGOSHI, S.: Some effects of administered dispersed fluorochemicals in animals.
Fed. Proc. 29, 1755 (1970).

117. SOUTTER, W.P.; AITCHISON, T.C.; THORBURN, J.; SHARP, F.:
An evaluation of the AVL 937C blood-gas and pH microanalyser.
Br. J. Anaesth. 48, 1211-1218 (1976).

118. SUNDER-PLASSMANN, L.; KLOEVEKORN, W.P.; MESSMER, K.:
Hemodynamic and rheological changes induced by hemodilution with colloids.
In: MESSMER, K.; SCHMIDT-SCHÖNBEIN,H.:
Hemodilution, theoretical basis and clinical application. Proc. Int. Symp. Rottach Egern 1971, p.184, Basel: Karger 1972.

'12a. SUNDER-PLASSMANN, L.; PFEIFFER, R.; JESCH, F.; MESSMER, K.: Sauerstofftransport und Hämodynamik nach Blutersatz durch stromafreie Hämoglobin lösung.
Sangenbecks Arch. Chir. Suppl. Chir. Forum, 329-334 (1973).

'12. SUNDER-PLASSMANN, L.; DIETERLE, R.; SEIFERT, J.; JESCH, F.; MESSMER, K.: Stromafree hemoglobin solution as a blood replacement fluid. Actual state and problems.
Europ. J. Intensive Care Med. 1, 37-42 (1975).

'12b. SUNDER-PLASSMANN, L.; JESCH, F.; SEIFERT, J.; GROHMANN, W.; MESSMER, K.: The hemodynamic and hemorheological effects of a stroma-free hemoglobin solution.
Bibl. Anat. 11, 104-110 (1973).

'12c. SUNDER-PLASSMANN, L.; SINAGOWITZ, E.; RINK, R.; DIETERLE, R.; MESSMER, K.; KESSLER, M.: The local oxygen supply in tissue of abdominal viscera and of skeletal muscle in extreme hemodilution with stromafree hemoglobin solution.
Advanc. Exp. Med. Biol. 37A, 395-400 (1973).

'13. TAM, S.C.; BLUMENSTEIN, J.; WONG, J.T.: Blood replacement in dogs by dextran-hemoglobin.
Can. J. Biochem. 56 (10), 981-984 (1978).

'14. TEISSEIRE, B.; LOISANCE, D.; SOULARD, C.; HERIGAULT, R.; TEISSEIRE, L.; LAURENT, D.: In vitro and in vivo studies of a stroma free hemoglobin solution as a potential blood substitute.
Bull. Eur. Physiopathol. Respir. 13 (2), 261-279 (1977).

125. TUREK, Z.; RINGNALDA, B.E.M.; HOOFD, L.J.C. FRANS, A.; KREUZER, F.: Cardiac output, arterial and mixed-venous O_2 saturation, and blood O_2 dissociation curve in growing rats adapted to a simulated altitude of 3500 m.
Pflügers Arch. 335, 10-18 (1972).

126. UNSELD, H.: Der Einfluß einer stromafreien Hämoglobin-Lösung auf den Kreislauf und die Nierenfunktion im hämorrhagischen Schock.
Langenbecks Archiv Chir. Suppl. Chir. Forum, 403-406 (1972).

127. UNSELD, H.: Der Einfluß einer stromafreien Hämoglobinlösung auf den Kreislauf, die Sauerstoffaufnahme und die Nierenfunktion von Zwergschweinen.
Hab. Schr., Tübingen (1973).

128. UNSELD, H.; BREZGER,; SCHORER, R.: Vor- und Nachteile der stromafreien Hämoglobinlösung beim hämorrhagischen Schock: Ergebnisse tierexperimenteller Untersuchungen im Vergleich mit Albumin und Bluttransfusion.
Sonderdruck aus: Anästhesiologie und Wiederbelebung Bd. 94, Intensivtherapie, Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1975.

129. UNSELD, H.; ADERHOLD, B.; STÄHLER, D.; SCHUBERT, G.E.; SCHMIDT, K.: Die Belastbarkeit der Nieren des Zwergschweines mit stromafreier Hämoglobinlösung.
Aus: Forschungsergebnisse der Transfusionsmedizin und Immunhaematologie, Bd. 3, Berlin: Medicus 1976.

130. USAMI, S.; CHIEN, S.; GREGERSEN, M.I.: Hemoglobin solution as a plasma expander: Effects on blood viscosity.
Proc. soc. exptl. biol. med. 136, 1232-34 (1971).

131. U.S. Department of Health, Education and Welfare, Public Health Service, National Institutes of Health, National Heart and Lung Institute: Blood resource studies, Publ. (NH) 73-147, 148,149 Dept of Health, Education and Welfare, Washington DC 1972.

132. VAUPEL, P.; MANZ, R.; MUELLER-KLIESER, W.: Respiratory gas exchage in the rat spleen in situ and intrasplenic oxyhemoglobin saturation. Pflügers Arch. 379 (1), 109-111 (1979).

133. VIGNERON, C.; LABRUDE, P.; STREIFF, F.: Solutés de remplissage et transport d' oxygene: Etude physico-chimique et pharmacologique de leurs associations a la solution d'hémoglobine. Anesth. Analg. (Paris), 3 (4), 521-530 (1976).

134. YAROCHKIN, V.S.; KOZINER, V.B.: Oxygen supply of the isolated rabbit heart during perfusion with Eryhem (hemoglobin solution) and blood. Bull. Exp. Biol. Med. 84 (11), 1546-49 (1978).

135. ZANDER, R.: Sauerstofftransportvermögen von Blutersatzflüssigkeiten im Vergleich mit anderen Infusionslösungen. Klin. Wochenschr. 56 (11), 567-573 (1978).

An dieser Stelle möchte ich Herrn Prof. Dr. H. Junger für die Überlassung des Themas sowie seine hilfreichen Ratschläge und Anregungen recht herzlich danken.

Ebenso bedanke ich mich bei Herrn Dr. Lenz, der mich bei der Planung und Durchführung der Arbeit beraten hat.

Schließlich gilt mein Dank den Damen des Blutgaslabors der Chirurgischen Universitätsklinik Tübingen für die unverzügliche Bestimmung der vielen Blutgasanalysen.

Lebenslauf

Am 19.4.1950 wurde ich, Ulrich Schnapper, als Sohn des Walther Schnapper und der Liselotte Schnapper geb. Göz in Stuttgart geboren.

Nach der Grundschule besuchte ich von 1961 bis 1962 das Eberhard-Ludwigs-Gymnasium in Stuttgart und von 1962 bis 1970 das Uhlandgymnasium in Tübingen, an dem ich 1970 das Abitur bestand.

Zwischen 1970 und 1975 unternahm ich eine Ausbildung zum Krankenpfleger in Sydney und Tübingen, die ich 1975 mit dem Staatsexamen abschloß und leistete den Zivildienst ab.

Im Wintersemester 1975 begann ich das Studium der Medizin an der Universität Tübingen, das ich am 30.4.1982 mit der ärztlichen Prüfung beendete.

Seit März 1979 arbeite ich unter der Leitung von Herrn Professor Dr. H. Junger (Zentralinstitut für Anaesthesiologie und Transfusionswesen der Universität Tübingen) an meiner Dissertation über experimentelle Untersuchungen polymerisierter Hämoglobinlösungen an Ratten.

Meine ärztliche Tätigkeit habe ich im Januar 1983 als Assistenzarzt am Kreiskrankenhaus Reutlingen aufgenommen.